

**DIE THERAPIE AKUT-PSYCHOTISCHER SCHIZOPHRENER MIT DEM
NEUROLEPTIKUM - PENFLURIDOL**

THOMAS NOACK

1984

*Duss
W. b.*

Aus der Psychiatrischen Klinik der Universität München

Direktor: Prof. Dr. Hanns Hippus

Die Therapie akut-psychotischer Schizophrener mit dem
Neuroleptikum - Penfluridol

Inaugural Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig-Maximilians-Universität München

4831.310.81

vorgelegt von

Thomas Noack

aus

Schönau am Königssee

1984

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. H. Hippius

Mitberichterstatter:

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung:

18. Okt. 1984

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

I.	Einleitung	Seite 1
II a	Übersicht der bisherigen klinischen Studien	Seite 3
II b	Penfluridol in der Therapie akut-psychotischer Schizophrener	Seite 15
III	Methodik	Seite 20
IV	Ergebnisse:	
	Patienten	Seite 32
	Penfluridol-Dosierungsschema und tatsächlich applizierte Dosis	Seite 35
	Penfluridol Plasmaspiegel und applizierte Dosis	Seite 36
	Begleitmedikation	Seite 37
	Prolaktin-Plasmaspiegel	Seite 37
	Psychopathologie -Statistische Auswertung der AMP-Bögen für die sechs Syndrome	Seite 38
	Statistische Auswertung der AMP-Bögen für die Symptome	Seite 41
	Statistische Auswertung der BPRS-Skala bezüglich des Gesamt-Rohwertes	Seite 67
	Einzelauswertung des Penfluridol-Plasmaspiegels und der Psychopathologie	Seite 70
	Extrapyramidal-motorische Symptome unter Penfluridol	Seite 71
	Therapieerfolge und Therapiemißerfolge	Seite 74
	Elektroencephalogramm	Seite 76
	Klinische Routine- und Kontrolluntersuchungen	Seite 77
V.	Diskussion	Seite 78
VI	Zusammenfassung	Seite 86
VII	Graphische Darstellungen	Seite 87
VIII	Literaturverzeichnis	Seite 98

I. EINLEITUNG

Das Neuroleptikum Penfluridol - ein Diphenylbutylpiperidin-Derivat wurde 1968 erstmals synthetisiert. Seine Strukturformel (Tabl.1) weist Ähnlichkeit mit Haloperidol und Pimozide auf. Penfluridol besitzt jedoch pharmakokinetische Eigenschaften, die es von anderen Neuroleptika unterscheidet. So weist Penfluridol im Vergleich zu Haloperidol eine mehr als dreitausendfach größere Lipidlöslichkeit auf. Es kann daher biologische Membranen rasch passieren. Durch die hohe Lipidlöslichkeit kommt es zu einer raschen Verteilung in allen Körperkompartimenten, insbesondere auch zu einer schnellen Überwindung der Blut-Hirn-Schranke.

Aufgrund seiner Lipophilie wird Penfluridol in das Fettgewebe des Organismus aufgenommen und daraus sehr langsam wieder freigesetzt. Pharmakokinetisch kommt es zu einem dynamischen Gleichgewicht zwischen den einzelnen lipophilen Körperkompartimenten hinsichtlich ihrer Penfluridol-Konzentration. Blut und Gehirngewebe enthalten wenig Penfluridol, während es im enterohepatischen Kreislauf kumuliert.

Die Biotransformation findet in erster Linie in der Leber durch die oxydative N-Dealkylation der Tertiären-Amin-Funktion statt (30). Die Dauer der Wirksamkeit hängt somit von der Biotransformation in der Leber und der renalen Ausscheidung ab. Der Überwiegende Teil von Penfluridol wird metabolisiert und in Form seiner b-Glucuronid-Konjugation im Urin ausgeschieden, weniger als 1 % werden unverändert als Penfluridol sezerniert.

Penfluridol kann aufgrund seiner lang anhaltenden Aktivität als oral applizierbares Langzeit-Neuroleptikum eingesetzt werden. Vierundzwanzig bis achtundvierzig Stunden nach Applikation erreicht es seine Maximalwirkung, die Halbwertszeit beträgt vier bis fünf Tage (30).

In tierexperimentellen Studien wurden für Penfluridol typische neuroleptische Eigenschaften nachgewiesen : die Induktion

von Katalepsie bei Ratten und die Antagonisierung amphetamin und apomorphininduzierter Stereotypien(24).

Penfluridol wird der Gruppe der Dopamin-Blocker zugeordnet. In vielen klinischen Studien zeigte Penfluridol einen ausgeprägten antipsychotischen Effekt und eine langanhaltende Wirksamkeit, so daß es vorwiegend als Langzeitneuroleptikum in der Therapie chronisch schizophrener Patienten eingesetzt wurde (45,46,42,5,33,41,19,20,13,47,16,6,28,10,25). In den letzten Jahren wurden auch Berichte über die Behandlung akut schizophrener Patienten mit Penfluridol publiziert (36,27,31,39,7,11,8).

Aufgrund seiner geringen Toxizität, auch bei hoher Dosierung, eignet sich Penfluridol zur Therapie der floriden Psychose. Während in der Erhaltungstherapie von der Mehrzahl der Autoren eine einmal wöchentlich applizierte Dosis von 30 bis 40 mg Penfluridol angegeben wurde, berichteten Shopsin et al. (1977) über eindrucksvolle Ergebnisse in der Behandlung akut Schizophrener mit Dosierungen bis zu 120 mg pro die.

Der Einsatz desselben Neuroleptikums für Akut- und Langzeittherapie wäre aus mehreren Gründen günstig: die Umstellung des Patienten von Kurzzeit auf Langzeitneuroleptika wäre unnötig; das Risiko einer Dekompensation beim Wechsel des Präparates, sowie Verträglichkeitsunterschiede könnten vermieden werden; die Beibehaltung des gewohnten Medikamentes würde zu einer Verbesserung der Compliance beitragen.

Ziel unserer Untersuchungen war es daher, in einer offenen klinischen Studie, die Möglichkeit der Behandlung akut schizophrener Erkrankungen mit einem bewährten Langzeitneuroleptikum zu prüfen.

Psychopathologische Veränderungen wurden mit Hilfe von "rating scales" ermittelt. Weitere "rating scales" dokumentierten extrapyramidal-motorische Nebenwirkungen. Neben den üblichen Labor-Kontroll-Untersuchungen einschließlich der Plasmaspiegel von Penfluridol wurden die Prolaktin-Serumspiegel bestimmt, EKG-Ableitungen vorgenommen und eine Computer-EEG-Serie durchgeführt.

II a Übersicht der bisherigen klinischen Studien

Penfluridol in der Erhaltungstherapie chronisch Schizophrener

Verschiedene offene klinische Studien (5,4,2,46,13,12, 10,29,44) bewiesen übereinstimmend, daß Penfluridol eine gute antipsychotische Wirkung bei langer Wirkungsdauer besitzt. Eine wöchentliche Applikation war meist ausreichend und wurde von den Patienten gut vertragen. Stationäre und ambulante Patienten bekamen Penfluridol-Dosierungen zwischen 10 und 120 mg pro Woche. Die durchschnittliche Dosis lag bei 30 bis 40 mg. Die meisten Studien beschrieben ein Patienten-Kollektiv von vierzig bis fünfzig chronisch Schizophrenen, die fast alle zusätzlich antipsychotisch vorbehandelt wurden und während der Studie Antiparkinsonmittel erhielten.

In einigen Studien (4,13,10) wurde bei Bedarf zusätzlich Diazepam verabreicht, in der von Bobon (1970) außerdem Amibarbital und in der von Bruck (1974) Thioridazin. Die Zahl der gebesserten Patienten wurde zwischen 60 % und 80 % angegeben, während sich 10 % bis 20 % verschlechterten. Übereinstimmend wurde berichtet, daß Penfluridol nur eine gering sedierende Wirkung besitzt, abgesehen von einer initialen Müdigkeit, die in 30 % der Fälle beschrieben wurde. Die antipsychotische Wirkung beginnt nach acht bis vierundzwanzig Stunden mit einem Maximum im Zeitraum zwischen neunundzwanzig und achtundvierzig Stunden nach Applikation (4). Die Wirkdauer von therapeutischen, gut verträglichen Dosen wurde überwiegend mit sieben Tagen angegeben. Floru und Zurborn (1973) berichteten, daß in 24 % der Fälle die Wirkung oberhalb der neuroleptischen Schwelle zwei bis sechs Wochen betrug. Andererseits wurde von Bruck und Guss (1974) bei einigen Patienten nach fünf Tagen ein Wirkungsabfall beobachtet, der jedoch durch ein kürzeres Applikationsintervall ausgeglichen werden konnte.

In einer Pilot-Studie untersuchten Bobon et al. (1970) die Wirkung von Penfluridol bei zwanzig Patienten mit akuten, deliranten und halluzinatorischen Syndromen. In sechs Fällen waren die Patienten noch nie zuvor mit Neuroleptika behandelt worden. In den übrigen vierzehn Fällen hatte eine Vorbehandlung mit Haloperidol stattgefunden. Außer Penfluridol wurden Anti-Parkinson-Medikamente, Amibarbital und gelegentlich Diazepam eingesetzt. Penfluridol erwies sich in einer wöchentlichen Dosis von durchschnittlich 40 mg als gut antipsychotisch, antidelirant und antihalluzinatorisch wirksam, ohne sedative oder eigenthymische Nebenerscheinungen hervorzurufen. Die Wirkungs-dauer variierte von wenigen Stunden bis zu drei Wochen. In den Fällen, die sehr schnell auf die Wirkung der Substanz reagierten, vollzog sich die Erholung des Patienten von seiner deliranten-halluzinatorischen Aktivität oft langsamer, auch war die objektive Beurteilung schwieriger. Bei Erregungs- und Angstzuständen schien Penfluridol nur dann zu wirken, wenn diese durch ein Delirium ausgelöst wurden. In einigen Fällen wies Bobon (1970) eine paradoxe Wirkung der Substanz nach, die das Delirium und alle seine Nebenwirkungen verstärkte. Dieser Effekt zeigte sich besonders bei Dosierung um 100 mg pro Woche, so daß Bobon riet, nicht über 60 mg pro Woche zu geben. In therapeutischen Dosierungen waren kaum Nebenwirkungen nachweisbar. Einige Patienten klagten über Schläfrigkeit einige Stunden nach Einnahme und anschließend über eine besonders unangenehme Schlaflosigkeit. Bobon (1970) empfahl deshalb, das Medikament am Abend zu geben. Die Latenz wurde auf einige Stunden, die Wirkdauer auf etwa 120 Stunden geschätzt, so daß Penfluridol bei akut-psychotischen Patienten alle fünf Tage gegeben werden mußte. Später war dann eine wöchentliche Dosierung ausreichend.

Klinisch nachweisbare extrapyramidal-motorische Symptome wie Rigidität, Hypertonie und Zittern waren bei den nicht vorbehandelten Patienten nur schwach vorhanden. Eine

Versuchsperson, die vorher keine neuroleptische Therapie erhalten hatte, zeigte Rigidität und Zittern bei einer Dosierung von 60 mg pro Woche. Bei der Hälfte der Versuchspersonen trat bei therapeutischen Gewebsspiegeln eine motorische Unruhe auf mit oder ohne Hyperkinesie, jedoch immer in einem gewissen Grade angstausslösend. Bobon vermutete, daß diese Unruhe für die Schlaflosigkeit, über die von einigen Patienten geklagt wurde, verantwortlich sei. Diese unerwünschten Nebenwirkungen hielten selten länger als 30 Stunden an. Sie waren durch gleichzeitige Gabe von Antiparkinsonmitteln unterdrückbar. Auswirkungen auf das kardiovaskuläre System wurden nicht beobachtet. Begleitende EEG-Untersuchungen zeigten, daß bei keinem Patienten das Auftauchen von Kurvenelementen festgestellt wurde, die das Aussehen typischer oder abgeschwächter Wellenspitzen hatten. Die Anzeichen einer Dysfunktion (Teta-Delta-Bilateralen, oft synchron, manchmal leicht auslösbar, symmetrisch bei bilateraler, vorderer Projektion) tiefen Ursprungs kamen seltener vor als bei Haloperidol, Trifluoperidol und Thioproperazin. Bei zwei Patienten, denen Penfluridol von Anfang an gegeben wurde, wurden schwach ausgeprägte Anzeichen einer Dysfunktion festgestellt: Kurze Wellen mit langsamer Aktivität (3-4 c/sec) und geringer Amplitude, die im hinteren Bereich ohne Lateralisation registriert wurden, ferner Verlangsamung, Ausbreitung und Normalisierung des Alpha-Rhythmus.

Ein Jahr später berichtete Fischer (1971) über die Behandlungsergebnisse mit Penfluridol in stationärer und ambulanter Behandlung Schizophrener. An der Studie nahmen vierzig ambulante und vierzehn stationäre Patienten teil, denen über mindestens fünf Wochen bis maximal zehn Monate wöchentliche Penfluridol-Dosen zwischen 10 und 60 mg verabreicht wurden. Als Zusatzmedikation war neben Antiparkinsonmitteln noch Clomipramin, Diazepam und Nitrazepam zugelassen. Die Patienten hatten zu 82 % eine paranoide oder paranoid-halluzinatorische Symptomatik. 95 % der ambulanten Patienten waren unmittelbar vorher stationär behandelt worden.

Die durchschnittliche ambulante Rezidivprophylaxe mit Penfluridol betrug im Mittel 22 Wochen. Von den vierzig Ambulanzpatienten waren einundzwanzig während der Entlassung gut kompensiert und blieben es während der gesamten Behandlungszeit mit Penfluridol bei einer Gesamtzahl von vierundvierzig früheren stationären Aufenthalten, im Mittel also 2,09 Aufenthalte pro Patient. Fünf Patienten, die bei Entlassung ebenfalls gut kompensiert waren, zeigten unter Penfluridol Schwankungen mit geringen, kurzzeitigen, paranoiden Symptomen. Bei weiteren fünf Patienten waren zum Entlassungszeitpunkt schizophrene Symptome vorhanden oder traten während der Behandlung mit Penfluridol neu auf, bildeten sich jedoch weitgehend zurück. In vier Fällen war während der ganzen Behandlung eine produktive Symptomatik nachweisbar, ohne daß jedoch eine Wiederaufnahme in die Klinik notwendig wurde. Diese vier Patienten hatten zusammen schon sechsundzwanzig stationäre Aufnahmen hinter sich. Bei zwei Patienten war es trotz regelmäßiger Nachbehandlung zur Wiederaufnahme gekommen. Einer der beiden Patienten wurde möglicherweise zu niedrig dosiert behandelt, der andere war schon zuvor vergeblich mit verschiedenen Neuroleptika behandelt worden. Bei fünf Patienten kam es nach der Entlassung zu depressiv-psychotischen Zustandsbildern, die bei drei Patienten wieder zur stationären Aufnahme führten. An Nebenwirkungen wurde in 50 % der Fälle eine initiale Müdigkeit angegeben. Akathisien wurden unter der Behandlung mit Penfluridol in 40 % der Fälle kurzzeitig beobachtet. Bei zwei Patienten traten Dyskinesien, bei fünf Patienten Gewichtszunahmen über fünf Pfund, bei fünf Patienten ein grobschlägiger Tremor auf. Anticholinergika waren erforderlich. Laboruntersuchungen zeigten keine Hinweise für eine mögliche Toxizität. Das Medikament wurde von allen Patienten gut vertragen.

Als dritte offene Studie soll die 1978 von Woggon veröffentlichte, einjährige, klinische Prüfung von Penfluridol (46) erwähnt werden. Hierbei sollte vor allem die veränderte

Symptomatik unter einer längeren Penfluridol-Behandlung untersucht werden. In die Studie wurden einundfünfzig schizophrene Patienten, vorwiegend paranoid-schizophren mit einer mittleren Krankheitsdauer von 8,4 Jahren aufgenommen. Die Auswertung nach dem AMP-System zeigte bei einer Gabe von durchschnittlich wöchentlich 21,9 mg auf 27,8 mg ansteigenden Dosierungen folgendes Ergebnis: Statistisch signifikant bildeten sich das apathische, das halluzinatorisch-desintegrative, das Hostilitätssyndrom, das paranoide, das katatone, das hypochondrische und das psychoorganische Syndrom zurück. Es fiel auf, daß die bedeutsamsten psychopathologischen Veränderungen in den ersten drei Behandlungsmonaten stattfanden. Danach war eine eher gleichbleibende Symptomatik vorhanden. Das galt nicht nur für die psychotischen Symptome, sondern auch für die vegetativen und die extrapyramidal-motorischen Symptome. Die Auswertung des AMP Systems zeigte, daß sich, statistisch signifikant, Affektarmut, Angst und Erschwerung der Beschäftigung besserten neben zweiunddreissig anderen Symptomen wie produktiv-schizophrene Denkstörungen, Wahnsymptome, Autismus und schizophrene Affektstörungen, die ebenfalls eine Besserung zeigten. Deutliche Symptom-Rückbildungen waren häufig schon nach vierzehn bis achtundzwanzig Tagen nachweisbar. Bei der Berechnung der Symptomveränderungen zeigte sich, daß kein Symptom signifikant zugenommen hatte. Drei Patienten wurden unter der Behandlung mit Penfluridol symptomfrei, siebzehn zeigten eine deutliche Besserung. Siebzehn Patienten wurden im Verlauf der Studie aus der Klinik entlassen und sieben weitere waren bei Behandlungsabschluß entlassungsfähig. Sechzehn von einundfünfzig Patienten wurden voll und achtundzwanzig beschränkt arbeitsfähig. Bis zum achtundzwanzigsten Behandlungstag zeigte sich eine leichte Zunahme der extrapyramidal-motorischen Symptome, die sich dann jedoch kontinuierlich zurückbildeten, bis sie unter dem Ausgangsbefund lagen. Die beobachteten Veränderungen waren statistisch nicht signifikant. Als weitere Nebenwirkungen wurden temporär Schwindel, Schwitzen, Akkommodationsstörungen, Erhöhung des Muskeltonus und Akathisien festgestellt. Insgesamt

traten vegetative und extrapyramidal-motorische Symptome häufig auf. Es fand sich zudem eine leichte Rückbildung des Vegetativen-und Neurologischen-Syndroms.

Zusammenfassend wurde die geplante, einjährige Behandlungszeit von vierunddreissig der einundfünfzig Patienten eingehalten. Die Gründe für den vorzeitigen Abbruch der Behandlung bei den übrigen siebzehn Patienten waren zweimal mangelnde Wirkung, einmal starke Nebenwirkungen, einmal Suizid des Patienten. Dreizehn Patienten setzten selbständig die Medikation ab oder nahmen sie nur unregelmäßig ein. Aufgrund dieser Ergebnisse wurde Penfluridol als gut geeignet für die Langzeitbehandlung chronisch-schizophrener Patienten eingestuft.

Die therapeutische Wirksamkeit wird auch durch eine größere Anzahl klinisch kontrollierter Doppelblindstudien belegt. Zunächst wurde in einer Reihe von europäischen (47,43,3,38) und amerikanischen (27,16,17,26) Doppelblindstudien die Wirksamkeit von Penfluridol gegen Placebo verglichen. In diesen Studien waren neben Penfluridol auch andere Antipsychotika zugelassen, wenn dies für die Behandlung als notwendig erachtet wurde. Die wöchentliche maximale Dosis betrug zwischen 30 mg und 200 mg Penfluridol. In sämtlichen Studien bezeichneten die Untersucher die Wirkung von Penfluridol als sicher und befriedigend genug, um in der Erhaltungstherapie angewandt zu werden. Die Nebenwirkungen, die am häufigsten beschrieben wurden, waren extrapyramidal-motorische Symptome, vor allem Akathisien und dystone Bewegungsstörungen, sowie eine initiale Müdigkeit.

Aus dieser Gruppe soll die Studie von Gallant et al.(1974) erwähnt werden, bei der Penfluridol an fünfzig schwer erkrankten, chronisch Schizophrenen über sechs Monate hinweg erprobt wurde. Anfangs erhielten alle Patienten Haloperidol (Dosierung 5-40 mg) über einen Monat. Anschließend wurde Penfluridol (Dosierung zwischen 40 und 160 mg pro Woche) gegeben. Die Ergebnisse wurden mit Hilfe einer Varianz-

analyse der BPRS- (34) und NOSIE (21)-Daten aus der Penfluridol- und der Placebo-Gruppe ermittelt. Dabei erwies sich Penfluridol als hochsignifikant dem Placebo überlegen ($P \leq 0,01$) in bezug auf die BPRS-Items: Gespanntheit, Erregung und Desorientiertheit. Bei den Items: Emotionale-Zurückgezogenheit, Antriebsminderung, Schuldgefühle, Manieriertheit, mangelnde Kooperation und Mißtrauen war es signifikant ($P \leq 0,05$) dem Placebo überlegen. In drei BPRS-Syndromen, nämlich beim Aktivierungssyndrom, Denkstörungen und Anergie-Syndrom war Penfluridol signifikant dem Placebo überlegen. Die NOSIE-Daten zeigten ähnliche Ergebnisse.

Die Korrelation zwischen der oral applizierten Penfluridol-Dosis und den gemessenen Penfluridol-Plasmaspiegeln, die gaschromatographisch ermittelt worden waren, schwankte zwischen 5,28 und 8,35 ng Penfluridol/ml Plasma. Wegen der großen Fehlerbreite und Ungenauigkeit von 30 - 50 % konnte nach Ansicht der Autoren keine Beziehung zwischen dem Penfluridol-Plasmaspiegel und der Psychopathologie gefunden werden. Bei 60 % der Patienten traten während der Studie schwere extrapyramidal-motorische Symptome auf, die unter Antiparkinsonmedikation aber zu beherrschen waren. In der Penfluridol-Gruppe waren die extrapyramidal-motorischen Symptome fünfmal häufiger als in der Kontrollgruppe. Sonstige Nebenwirkungen wurden bei den klinischen und labortechnischen Untersuchungen nicht festgestellt. Zusammengefaßt besserte sich die Symptomatik bei acht Patienten in der Penfluridol-Gruppe, während sich kein Patient in der Placebo-Gruppe besserte. Ohne Änderung, d.h. nach der Stabilisierungsphase weiterhin gebessert, blieben acht Patienten in der Penfluridol-Gruppe und vierzehn Patienten unter Placebo. Sieben Patienten verschlechterten sich unter Penfluridol und elf Patienten unter Placebo. Die Untersucher vermuteten, daß die Anzahl der Patienten, die sich unter Penfluridol verschlechterten, durch eine höhere Dosierung vermindert werden könnte. Insgesamt zeigte sich nach Ansicht der Autoren, daß Penfluridol als sicheres und geeignetes Medikament zur Erhaltungstherapie chronisch Schizophrener anzusehen sei.

In einer weiteren Gruppe klinischer Doppelblindstudien wurde Penfluridol mit Fluphenazine-Decanoate (40,6,22,37,2,28) verglichen. Simpson und Young (unpub.) behandelten achtunddreissig ambulante Patienten siebenundfünfzig Wochen lang mit wöchentlichen Penfluridol-Dosierungen von 20 bis 160 mg, bzw. Fluphenazine zwischen 6,25 und 100 mg pro Woche. Zwei Patienten aus beiden Gruppen wurden in den ersten zwei Wochen mit anderen Neuroleptika zusätzlich behandelt. Außerdem wurden bei Bedarf Chloralhydrat und ein Anticholinergikum appliziert. Die Analyse der BPRS-Daten zeigte, daß in den ersten zwanzig Wochen der Studie die Items: Mißtrauen, paranoide Inhalte und Gespanntheit signifikant besser wurden. Penfluridol war hierin Fluphenazine Überlegen. Dagegen war Fluphenazine besser geeignet, das Item Größenvahn zu mindern. Im weiteren Verlauf der Studie über achtundvierzig Wochen wurde in beiden Gruppen eine signifikante Besserung der meisten BPRS- und CGI-Items registriert. 59 % aller Penfluridol- und 62 % der Fluphenazine-Patienten zeigten extrapyramidal-motorische Symptome. In beiden Gruppen traten sie bei acht von insgesamt siebzehn Patienten auf. Zwei weitere Patienten hatten dystone Bewegungsstörungen, zwei Patienten der Fluphenazine-Gruppe ein komplettes Parkinsonsyndrom, welches unter Penfluridol nicht beobachtet wurde. Laboruntersuchungen, EKG, Blutdruck und Pulsmessungen, sowie die üblichen Routineuntersuchungen zeigten in beiden Gruppen keine pathologischen Veränderungen.

Zusammenfassend kamen die Autoren zu dem Ergebnis, daß beide Pharmaka eine gleich gute Wirkung in der Therapie ambulanter, chronisch Schizophrener besitzen.

Eine weitere Arbeit, in der Penfluridol und Fluphenazine-Decanoate verglichen werden, wurde 1978 von Lapierre veröffentlicht. Einundvierzig chronisch Schizophrene wurden zwölf Monate lang entweder mit Penfluridol oder mit Fluphenazine behandelt. Es waren ambulante Patienten, die seit mindestens achtzehn Monaten unter der Diagnose Schizophrenie mit Neuroleptika behandelt worden waren. In der

Studie betrug die wöchentlich verabreichte Penfluridol-dosis im Mittel 60 mg, wobei minimal 20 mg und maximal 120 mg appliziert wurden. Die mittlere Tagesdosis in der Fluphenazine-Gruppe betrug 9 mg. Zur Beurteilung der psychopathologischen Veränderungen wurde neben der Brief Psychiatric Rating Scale die Clinical Global Impression Scale (CGI) und die modifizierte Katz Social Adjustment Scale verwendet. In beiden Gruppen zeigte sich in der Gesamtbewertung der BPRS- und der CGI-Daten eine signifikante Besserung ($P \leq 0,001$) während der gesamten Behandlungsphase.

In den ersten acht Monaten trat eine deutliche Besserung ein. Später waren nur noch geringe Veränderungen nachweisbar. Clusteranalysen der BPRS-Daten zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Medikamenten. Das Anergie-Syndrom besserte sich stärker unter Penfluridol allerdings nicht statistisch signifikant. Die Penfluridol-Patienten neigten ab dem vierten Monat mehr zu Feindseligkeit, Spannung und Größenwahn, während die Fluphenazine-Patienten ab dem dritten Monat bei den Items: "Spannung" und "Größenwahn" höhere Punktzahlen aufwiesen. Ab dem sechsten Monat allerdings wiesen die beiden Gruppen hinsichtlich dieser Symptome keine Unterschiede mehr auf. Einen signifikanten Unterschied zeigte das Item: "emotionale Abkapselung", das unter Fluphenazine nur vorübergehend besser wurde, dagegen unter Penfluridol konstant besser blieb. Das Item: "soziale Abkapselung" in der modifizierten Katz Social Adjustment Scale änderte sich in beiden Gruppen nicht. Die extrapyramidal-motorischen Symptome wurden bei zehn Penfluridol- und bei fünf Fluphenazine-Patienten festgestellt. Ein Patient mußte wegen dieser Nebenwirkungen die Behandlung mit Penfluridol abbrechen. Häufigstes Symptom war die Akathisie, zweithäufigstes der Tremor. Klinische Laborbefunde, ophthalmologische Kontrolluntersuchungen und EEG-Kontrollen blieben im Normbereich.

Charalampous et al. (1977) kamen zum gleichen Ergebnis als sie fünfundfünfzig männliche Patienten, im Mittel fünf- unddreissig Jahre alt und durchschnittlich acht Jahre als Schizophrene behandelt, untersuchten. Jeweils einundzwanzig Patienten erhielten mindestens über acht Wochen Penfluridol, bzw. Fluphenazine. Zwei Patienten in der Fluphenazine-Gruppe und ein Patient unter Penfluridol mußten aus der Studie genommen werden, da keine Besserung eintrat. Die Studie ist im Vergleich zu den bisher erwähnten aussagekräftiger, weil keine Stabilisierungsphase oder Zusatztherapie mit einem anderen Antipsychotikum, außer Penfluridol, durchgeführt wurde und zusätzlich nur Antiparkinsonmittel zur Anwendung kamen. Die Höchstdosis betrug 120 mg Penfluridol und 126 mg Fluphenazine pro Woche. Als Erhaltungsdosis wurden im Mittel 60 mg Penfluridol und 63 mg Fluphenazine appliziert. Beide Gruppen zeigten eine signifikante Besserung, ohne sich in Bezug auf die BPRS- und NOSIE-Werte zu unterscheiden. Dasselbe gilt für die extrapyramidal-motorischen Symptome, die besonders im Dosierungsbereich über 60 mg pro Woche auftraten. Akathisie und dystone Bewegungsstörungen beherrschten das Bild. In jeder Gruppe mußte deswegen ein Patient ausgeschlossen werden. Ein weiterer Patient litt in den ersten beiden Wochen der Studie unter Verschwommen-sehen und unter Schlaflosigkeit. Die klinischen und labor-technischen Untersuchungen zeigten keine signifikanten Unterschiede der beiden Gruppen.

Zwei weitere Studien stellten einen Wirkungsvergleich zwischen Flupenthixol und Penfluridol (18,32) an. Die Doppel-blindstudie von Gerlach et al. (1975) mit sechsundfünfzig chronisch-schizophrenen Patienten über sechzehn Wochen sollte die Frage klären, ob eine mit Flupenthixol begonnene, neuroleptische Therapie mit Penfluridol fortgeführt werden könne, oder umgekehrt. Das Durchschnittsalter in allen vier Gruppen betrug dreiunddreissig Jahre, die mittlere Erkrankungsdauer zeigte zwei Häufigkeitsgipfel, einmal zwischen zwei und fünf Jahre und zum anderen über zehn Jahre.

Zwei Kollektive wurden in den ersten vier Wochen mit Penfluridol, bzw. mit Flupenthixol behandelt. Jeweils eine dieser Gruppen wurde in den restlichen zwölf Wochen mit dem anfangs gegebenem Neuroleptikum weiterbehandelt und die Vergleichsgruppe auf das andere umgestellt. In 70 % lag die wöchentliche Penfluridoldosis zwischen 40 und 80 mg, die Flupenthixol-Dosis betrug die Hälfte. Bei 14% betrug die Penfluridolmenge 100 mg und mehr. Als Zusatz-Medikation wurde neben Procyclidin, einem Anticholinergikum, bei fünfzehn Patienten Chlorprothixen und Chloralodol angewendet.

Es zeigte sich, daß eine Besserung der Psychopathologie, die mit einem der beiden Mittel erreicht worden war, auch bei abruptem Wechsel auf das andere Neuroleptikum weiter erhalten werden konnte. In der Auswertung des BPRS-Gesamtscores konnte eine signifikante Besserung unter Penfluridol nachgewiesen werden. Ferner war die Besserung im weiteren Verlauf der Studie in der Penfluridol-Gruppe anhaltender als unter Flupenthixol. Unter beiden Medikamenten traten extrapyramidal-motorische Symptome, vor allem Akathisie auf, bei Penfluridol jedoch in geringerem Maße.

Jus et al. (1974) verglich Thioridazine mit Penfluridol bei zweiundfünfzig stationären, chronisch Schizophrenen. Nach einer Stabilisierungsphase mit Penfluridol bei allen Patienten schloß sich ein Doppelblindversuch über zwölf Wochen an. Die wöchentliche Penfluridol-Höchstosis betrug 120 mg. Als Zusatztherapie war bei Bedarf Chlorpromazine zugelassen. Auch in dieser Studie erwies sich Penfluridol wirksam in der Erhaltungstherapie chronisch Schizophrener.

Zum Schluß seien noch die beiden Doppelblindstudien von Tange und Vereecken (1972) und von Ota et.al.(1974) erwähnt. In ersterer ging es um einen Wirkungsvergleich von Fluspirilene mit Penfluridol, in letzterer von Haloperidol und Pimozide mit Penfluridol. Tanghe untersuchte vierzig weibliche

chronisch-schizophrene Patientinnen fünfzehn Wochen lang. Nach dieser einleitenden Stabilisierungsphase für alle Patienten mit Fluspirilene erfolgte ohne antipsychotische Zusatzmedikation die Doppelblindphase. Die optimale Penfluridol-Dosis betrug nach Ansicht der Autoren 83 mg pro Woche. Extrapyramidal-motorische Symptome waren in beiden Gruppen gleich häufig. Die Wirksamkeit war in beiden Gruppen annähernd gleich, wobei Penfluridol leicht überlegen war. Ota et al. (1974) untersuchte achtzehn Patienten über sieben Wochen. Penfluridol als einmal wöchentlich gegebenes Neuroleptikum war dem täglich zu applizierenden Neuroleptikum Fluspirilene in bezug auf die antipsychotische Potenz, extrapyramidal-motorische Symptome und laborchemische Kontrolluntersuchungen gleichrangig. Die optimale Penfluridol-Dosis wurde von Ota mit 40 - 80 mg angegeben. Als Vorzug wurde neben der wöchentlichen Applikationsform die geringe, bzw. fehlende sedierende Wirkung von Penfluridol hervorgehoben.

II b Penfluridol in der Therapie akut psychotischer Schizophrener

Nachdem sich Penfluridol in der Behandlung und Erhaltungstherapie chronisch Schizophrener bewährt hatte, wurde in einigen offenen klinischen Studien (4,13,39,7,11,44,31) sowie in der Doppelblindstudie von van Praag et al. (1971) die Behandlungsmöglichkeit bei akut psychotischen Patienten geprüft.

1971 untersuchten van Praag et al. dreissig akut psychotische Patienten mit unterschiedlichen Diagnosen. Die Patienten erhielten vier Wochen lang eine wöchentliche Penfluridol-Dosis von 30 mg und dazu ein Anticholinergikum. In der Placebo-Kontrollgruppe und in der Penfluridol-Gruppe wurde bei Bedarf Chlorpromazin und gelegentlich ein Schlafmittel vom Barbiturat-Typ gegeben. Van Praag ging dabei von der Überlegung aus, daß, wenn Penfluridol therapeutisch wirksam wäre, die Anzahl der Patienten, die eine antipsychotische Zusatzmedikation benötigen und deren Menge in der Placebo-Gruppe höher sein müßte als in der Penfluridol-Gruppe. Beide Gruppen zeigten einen identischen, signifikanten Besserungsgrad. Im Chlorpromazinbedarf der beiden Gruppen ergab sich ein signifikanter Unterschied. Während sieben von siebzehn Patienten unter Penfluridol Chlorpromazin benötigten, waren es elf von dreizehn Patienten in der Placebo-Gruppe. Die benötigte Durchschnittsdosis an Chlorpromazin war in der Kontrollgruppe signifikant um mehr als das Doppelte höher als in der Penfluridol-Gruppe. Die sieben Patienten unter Penfluridol, die Chlorpromazin benötigten, erhielten die Hälfte der Gesamtdosis während der ersten Woche; die höchste Dosis an den ersten beiden Behandlungstagen. In der Placebo-Gruppe dagegen verteilte sich die Chlorpromazinmenge gleichmäßiger über die vierwöchentliche Versuchszeit. Die absolute Chlorpromazinmenge pro Patient betrug unter Penfluridol im Mittel 4.200 mg und in der Placebo-Gruppe 10.600 mg für die gesamte Dauer der Studie.

Drei Patienten in der Penfluridol-Gruppe und ein Patient unter Plazebo wurden wegen der Schwere ihrer Psychose aus der Studie ausgeschlossen und parenteral mit Neuroleptika behandelt. In beiden Gruppen wurden keine signifikanten Nebenwirkungen beobachtet. Blutbild, Nieren- und Leberfunktion zeigten keine pathologischen Befunde. Zusammenfassend wurde Penfluridol bei akuten Psychosen als ein Therapeutikum gewertet, das innerhalb von vier Wochen zu einer signifikanten Besserung der Symptomatik führte. Wegen der häufig benötigten Zusatztherapie mit Chlorpromazin und der fehlenden sedierenden Wirkung, hielt van Praag Penfluridol weniger geeignet in der Therapie akuter Psychosen.

In zwei Studien wurden neben chronisch Schizophrenen auch akut schizophrene Patienten behandelt (4,13). Über die Ergebnisse von Bobon (1970) wurde schon unter II a) berichtet. Die andere Studie wurde von Floru und Zurborn (1973) veröffentlicht (13). In dieser offenen klinischen Studie waren dreissig von zweiundvierzig Patienten akut psychotisch Schizophrene, Überwiegend Frauen mit einem Durchschnittsalter von neununddreissig Jahren. Die Behandlungsdauer betrug meist zwischen drei bis sechs Monaten bei einer wöchentlichen Penfluridol-Dosis zwischen 10 und 55 mg, im Mittel 32,5 mg Penfluridol. Als Begleitmedikation war neben Diazepam auch ein Schlafmittel vom Barbiturattyp und Anticholinergika zugelassen. In einem Drittel der Fälle wurde unter der Penfluridol-Therapie eine volle Remission der akuten psychotischen Symptomatik erzielt, in einem Viertel eine gute klinische und soziale Kompensation mit geringen Stimmungsschwankungen und Unsicherheiten. In 28 % wurde eine Besserung der Psychopathologie beobachtet. In den restlichen Fällen wurden keine wesentlichen Veränderungen, bei einem Patienten eine Verschlechterung der Symptome registriert. An Nebenwirkungen wurde von Floru und Zurborn (1973) bei der Hälfte der Patienten initiale Müdigkeit an den ersten zwei Behandlungstagen beschrieben. Vegetative Begleitsymptome waren am häufigsten, Hyposalvation mit Mundtrockenheit (28 %), Hyperhidrosis (12 %) und Akkommodationsstö-

rungen (16,5%). Bei einem Patienten wurde eine allergische Dermatoze festgestellt. Als extrapyramidal-motorische Nebenwirkung stand die initiale Akathisie (10%) im Vordergrund, gefolgt von grobmotorischen Hyperkinesen, die unter Anticholinergika (von der Hälfte der Patienten benötigt), meist völlig verschwanden. Ein Viertel der Patienten wies zeitweise einen Rigor auf, der nach Penfluridol-Dosisreduktion wieder verschwand. Dyskinetische Reaktionen wurden bei zwei Patienten vorübergehend bemerkt und durch Dexetimide gut beeinflusst. Wöchentliche Kontrollen von Blutbild, BKS, alkalischer Phosphatase, Transaminasen, Eiweiß- und Elektrophorese, Kreatinin und Urinstatus ergaben keine Normabweichungen, abgesehen von einem Anstieg der Lymphozyten in sechzehn Fällen. Es wurden keine orthostatischen Blutdrucksenkungen beobachtet.

Bei neun Patienten zeigte sich eine Gewichtszunahme, bei vier Patienten eine Abnahme.

Floru wertete Penfluridol als potentes Neuroleptikum mit gutem, antipsychotischem Effekt bei gering sedierender Wirkung und als geeignetes Therapeutikum für akute Schizophrenie. Insbesondere wurden Unruhe, Ich-Störungen, Autismus, Ambivalenz, Antriebsstörungen, Wahnideen gleichermaßen günstig beeinflusst.

Eine weitere offene Studie, die zehn Patienten erfaßte, wurde von White und Sims (1974) veröffentlicht. Penfluridol wurde zur Therapie eines akuten Schubes von chronisch Schizophrenen angewendet. Die durchschnittliche Erkrankungsdauer betrug fünfzehn Jahre. Alle Patienten erhielten am Beginn der Studie neben Penfluridol noch andere Neuroleptika. Die wöchentliche Penfluridol-Dosis wurde von 20 mg stufenweise um 10 mg auf eine Maximaldosis von 60 mg gesteigert. Der therapeutische Effekt wurde von einer Krankenschwester beurteilt und dokumentiert. Während des zweimonatigen Versuchs zeigten acht Patienten eine Besserung der Symptomatik. Die Studie ist aber wegen verschiedener methodischer Probleme, wie ungenaue Angaben über die neuroleptische Zusatz-

medikation und die psychopathologischen Entwicklungen nicht sehr aussagekräftig.

Zum Schluß sollen noch eine offene Studie von Shopsin, Klein et al. (1977) und eine Doppelblindstudie von Chouinard und Annable (1976) erwähnt werden. In letzterer wurde bei neunundzwanzig akut psychotischen Schizophrenen Penfluridol in wöchentlicher Applikation mit täglich verabreichtem Chlorpromazin verglichen. Die Höchstdosis von Penfluridol, die in der dritten Studienwoche erreicht wurde, betrug 120 mg. Die Höchstmenge von Chlorpromazin 900 mg pro Tag. Die Patienten unter Penfluridol und Chlorpromazin besserten sich hochsignifikant, wie die Analyse der Psychopathologie- "Rating-Scales" zeigte. Alle Personen waren am Ende der Untersuchung entlassungsfähig. Ein entsprechendes Ergebnis brachte die Studie von Shopsin, Klein et al., bei der sieben akut psychotische Schizophrenen mit initialen, täglichen Penfluridol-Dosen bis zu 120 mg behandelt wurden. Bis auf einen Patienten waren alle schon einmal stationär behandelt worden. Nur zwei Patienten hatten zuvor keine antipsychotischen Medikamente erhalten. Die Erkrankungsdauer lag zwischen anderthalb und acht Jahren. In der vierwöchentlichen Studie lag die mittlere Penfluridol-Dosis am ersten Tag bei 62,5 mg (Std.28,17), am vierzehnten Untersuchungstag bei 85 mg (Std.24,77) und am achtundzwanzigsten Tag bei 102 mg (Std.13,80). Die Besserung der Psychopathologie zeigte für alle Items in der Varianzanalyse der BPRS, CGI und NOSIE-Daten signifikante ($P \leq 0,05$) Änderungen. Besonders ausgeprägt besserten sich die Items: "Gespanntheit, Erregung, Feindseligkeit, Mißtrauen, paranoide Inhalte, Halluzinationen und ungewöhnliche Denkinhalte". Die wesentliche Besserung der Symptomatik trat in der ersten Woche ein, häufig schon in den ersten drei Tagen. Am einundzwanzigsten Tag waren die psychopathologischen Veränderungen am geringsten ausgeprägt, um dann vom vierundzwanzigsten bis achtundzwanzigsten Tag noch einmal geringfügig, statistisch nicht signifikant, anzusteigen. Auch in dieser Studie war die Mehr-

zahl der Patienten am Ende entlassungsfähig. Sechzehn Patienten zeigten extrapyramidal-motorische Symptome, meist Parkinsonismus, Akathisie und dystone Bewegungsstörungen, die durch Anticholinergika gut zu beherrschen waren. Ein Patient zeigte vorübergehend hypotone Blutdruckwerte und ein weiterer eine okulogyre Krise. Sonst traten bei den Routine-Laboruntersuchungen und den EKG-Kontrollen keine pathologischen Befunde auf.

Zusammenfassend wurde Penfluridol als schnell wirkendes, gut verträgliches und hochwirksames Antipsychotikum bezeichnet, welches geeignet erscheint, sowohl in der Erhaltungstherapie chronisch Schizophrener als auch in der Behandlung akut Schizophrener eingesetzt zu werden.

III. Methodik

1) Art der Studie

Bei unserer Untersuchung handelte es sich um eine offene Studie an stationären Patienten, die zum Teil ambulant nachuntersucht wurden.

2.) Auswahl der Patienten

Es wurden sowohl männliche als auch weibliche Patienten im Alter zwischen sechzehn und fünfundfünfzig Jahren in die Studie aufgenommen. Als Aufnahmekriterium galt, daß bei den Patienten die Diagnose einer Schizophrenie (ICD Nr.295,1; 295,2 ; 295,3 ; 295,4/6/7) gestellt worden war. Zudem sollten die Patienten für eine ambulante Weiterbetreuung und Nachuntersuchung geeignet sein. Es wurden sowohl neuroleptisch vorbehandelte als auch unvorbehandelte Patienten in die Studie aufgenommen. Ausschlusskriterien waren:

1. Schwere körperliche Erkrankungen,
2. Chronischer Alkoholismus, Sucht, Delir,
3. Allergische Erkrankungen,
4. Möglichkeit einer Schwangerschaft,
5. Sprachschwierigkeiten.

Außerdem wurde bei allen Patienten eine röntgenologische Schädelübersicht in zwei Ebenen durchgeführt.

3) Penfluridol-Dosierungsschema

In den ersten 3 Tagen der Studie	40 mg Penfluridol/die
am 3.-6. Studientag	30 mg Penfluridol/die
in der 2. Studienwoche	20 mg Penfluridol/die
ab 3. Studienwoche jeden 2.Tag	20 mg Penfluridol/die
ab dann einmal pro Woche	20 mg Penfluridol

Die Gesamtdosis wurde oral als Flüssigkeit um 17.00 h gegeben. Das Dosierungsschema sollte nicht starr angewandt werden, sondern galt vielmehr als Orientierung. Je nach klinischer Erfordernis konnte es vom behandelnden Arzt den Umständen entsprechend modifiziert werden.

4) Zusatzmedikation

Neben Penfluridol waren noch folgende andere Pharmaka als Zusatzmedikation erlaubt.

Chloralhydrat als Durchschlafmittel,

Levomepromazin als Sedativum

und Biperiden als Anticholinergikum

beim Auftreten von extrapyramidal-motorischen Symptomen. Voraussetzung dafür war, daß der Gesamtwert der Webster- und Simpson-Skala über 1,5 lag. Bei Früh-dyskinesien konnte Biperiden auch parenteral gegeben werden.

5) Penfluridol-Plasmaspiegel

Die gaschromatographische Untersuchung des Penfluridol-Plasmaspiegels wurde von der Herstellerfirma Janssen übernommen. Der Transport des Serums erfolgte in tiefgefrorenem Zustand. Die Blutentnahmen bei den Patienten erfolgten am ersten, zweiten, dritten, achten, fünfzehnten, neunundzwanzigsten und fünfunddreissigsten Untersuchungstag. Die Penfluridol-Plasmaspiegelwerte werden in ng Penfluridol /ml Plasma angegeben.

6) Prolaktin-Serumspiegel

Die Bestimmung des Prolaktin-Serumspiegels erfolgte im hauseigenen Labor. Die Nüchternblutentnahmen wurden am ersten, achten, fünfzehnten, zweiundzwanzigsten und neunundzwanzigsten Untersuchungstag durchgeführt. Die Proben wurden anschließend tiefgefroren und später analysiert. Die Prolaktin-Serumspiegel werden ebenfalls in ng Prolaktin /ml Plasma angegeben.

7) Dokumentation und Verlaufskontrolle der Psycho-
Pathologie

Hierzu wurden zwei standardisierte, psychiatrische Beurteilungsskalen verwendet. Der Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) von Overall und Gorham, der speziell für erwachsene, hospitalisierte Schizophrene entwickelt wurde, enthält achtzehn Items, die anhand einer sieben-stufigen Skala beurteilt werden müssen. Die Punktzahl ist umso höher, je stärker ausgeprägt das entsprechende Symptom vorhanden ist. Wir verwendeten den Gesamt-Rohwert der BPRS, d.h. die Summe aller achtzehn Items, um so die Veränderungen der psychotischen Symptomatik der Patienten in ihrer Gesamtheit beurteilen zu können. Dabei kann der Gesamt-Rohwert höchstens 126 Punkte betragen, wenn sämtliche Symptome maximal ausgeprägt sind. Beim Fehlen jeglicher psychotischer Symptome beträgt der Gesamt-Rohwert achtzehn Punkte, da beim Fehlen eines Symptoms für das entsprechende Item jeweils ein Punkt gegeben wird. Der Gesamt-Rohwert der BPRS enthält folgende Items:

Körperbezogenheit: Grad der Anteilnahme am körperlichen Gesundsein.

Angst: Besorgnis, Befürchtung, Überbesorgnis in bezug auf Gegenwart und Zukunft.

Schuldgefühle: Überbesorgnis oder Gewissensbisse in Hinblick auf früheres Verhalten.

Depression: Mutlosigkeit, Traurigkeit.

Emotionale Zurückgezogenheit: Mangelnder emotionaler Kontakt zum Interviewer in der Interview-Situation.

Antriebsminderung: Schlaaffe Haltung, Verlangsamung von Bewegung und Sprache, Bewegungsarmut.

Affektive Abstumpfung, Verflachung: Reduzierte Emotionalität, Bläßheit von Erleben und Fühlen.

Desorientierung: Verwechslung von Personen, Ort und Aufeinanderfolge der Ereignisse.

Abfall der Denkprozesse: Grad, bis zu dem der Denkprozeß verworren, inkohärent oder zerfahren ist.

Größenerleben: Überhöhtes Selbstgefühl, Überzeugung im Besitz ungewöhnlicher Kräfte und Fähigkeiten zu sein.

Halluzinationen: Wahrnehmungen ohne entsprechende normale äußere Reize.

Ungewöhnliche Denkinhalte: Ungewöhnliche, seltsame, fremdartig-bizarre Denkinhalte.

Gespanntheit: Körperliche motorische Anzeichen für Gespanntheit, Nervosität und allgemein erhöhte Aktivität.

Maniriertheit: Auffälligkeiten der Psychomotorik, unübliches motorisches Verhaltensbild, das bestimmte psychisch Kranke aus der Gruppe der "normalen" heraushebt.

Erregung: Erhöhte emotionale Reaktionen.

Feindseligkeit: Animosität, Geringschätzung, Verachtung, Feindseligkeit gegenüber Personen außerhalb der Interviewsituation.

Mißtrauen, paranoide Inhalte: Überzeugung (wahrhaft oder nicht), daß andere jetzt oder früher böswillige oder diskriminierende Absichten gegenüber dem Patienten haben oder hatten.

Mangelnde Kooperation: Gegenüber dem Interviewer Unfreundlichkeit, Widerspenstigkeit, Mangel an Bereitschaft zur Mitarbeit.

Als zweites Untersuchungsinstrument verwendeten wir den Befundbogen der Arbeitsgemeinschaft für Methodik und Dokumentation in der Psychiatrie (AMP). Hierbei handelt es sich ebenfalls um eine standardisierte psychiatrische Beurteilungsskala. Die einzelnen Items werden bei fehlender Symptomatik mit null Punkten und bei maximal ausgeprägter Symptomatik mit drei Punkten beurteilt.

Folgende Syndrome wurden mit Hilfe des AMP-Bogens beurteilt und in ihrem zeitlichen Verlauf dokumentiert:

A 1) Halluzinatorisch-desintegratives Syndrom

Es enthält folgende zehn Items:

Gedankeneingebung

Sonstige Fremdbeeinflussungserlebnisse

Wahndynamik

Stimmenhören

Optische Halluzinationen oder Geruchs- und Geschmacks-
halluzinationen

Gedankenausbreitung, Gedankenentzug

Systematischer Wahn

Andere akustische Halluzinationen

Körperhalluzinationen, Körperföhlstörungen

Störungen der Ichidentität oder anderer Entfremdungs-
erlebnisse.

2) Hostilitäts-Syndrom:

Zu diesem gehören neun Items:

Mißtrauen, Feindseligkeit

Negativistische Einstellung

Aggressionstendenzen, Aggressionshandlungen

Mürrisch-gereizt, dysphorische Stimmung

Gespanntheit

Mangel an Krankheitseinsicht

Ablehnung der Behandlung

Mangel an Krankheitsgeföhl

Motorische Unruhe.

3) Somatisch depressives Syndrom:

Zu diesem gehören acht Items:

Einschlafstörungen

Durchschlafstörungen

Verkürzung der Schlafdauer

Krankheitsgeföhl

Appetitminderung

abendliche Besserung

Suizidtendenzen, Suizidhandlung

Verminde rung der Libido.

4) Paranoides Syndrom:

Zu diesem gehören zehn Items:

Wahnwahrnehmungen

Wahneinfälle

Wahngedanken

Inadäquater Affekt

Eingeengtsein

Vorbeireden

Wahnstimmung

Beziehungswahn

Größenwahn

Beeinträchtigungswahn, Verfolgungswahn

Inkohärenz, Zerfahrenheit und /oder Sprachzerfall

Neologismen.

5) Apathisches Syndrom:

Zu ihm gehören sieben Items:

Gehemmtsein

Verlangsamung

Gefühlsverarmung, Affektarmut

Antriebsarmut

Gehemmtheit des Antriebs

Gefühllosigkeit

Verarmungsgefühl.

6. Katatones Syndrom:

Zu diesem gehören neun Items.

Gesperrtsein

Stupor

Mutismus

Kontaktverminderung

Parakinesen/ Stereotypien

Beschäftigung erschwert

Maniriertheit

Nahrungsablehnung oder /und ist nicht selbständig

und /oder unselbständige Körperpflege

und/ oder läßt unter sich und/oder bettlägerig

affektstarr.

Ebenfalls mit Hilfe der AMP-Bewertungsskala wurde die Entwicklung psychopathologischer Symptome unter Penfluridol beurteilt. Die Symptome wurden bereits als Items innerhalb der AMP-Synonyme aufgeführt. Die beiden standardisierten, psychiatrischen Beurteilungsskalen, AMP und BPRS wurden vom behandelnden Arzt am ersten, dritten, fünften, achten, fünfzehnten, zweiundzwanzigsten, neunundzwanzigsten, zweiunddreissigsten, vierzigsten, vierundfünfzigsten und einundsechzigsten Untersuchungstag ausgefüllt.

Zur statistischen Auswertung der Daten wurden die Patienten in drei Kollektive eingeteilt.

Im ersten Kollektiv waren alle Patienten, die mindestens neunundzwanzig Tage an der Penfluridol-Studie teilnahmen.

Im zweiten Kollektiv alle, die mindestens vierzig Tage und im dritten Kollektiv alle, die mindestens einundsechzig Tage in der Studie geblieben waren.

Die Einteilung in diese Gruppen sollte klären, ob Patienten, die therapieresistenter waren und länger mit Penfluridol behandelt werden mußten, sich schon zu Beginn der Behandlung von den Ubrigen in ihrer Reaktion unterschieden.

Die statistische Auswertung der AMP-Daten auf der Symptom- und auf der Syndromebezugsebene wurde folgendermaßen durchgeführt:

Folgende Koeffizienten wurden berechnet:

a) Ausprägungskoeffizient:

$$AQ = \frac{n_k^{(1)} + 2n_k^{(2)} + 3n_k^{(3)}}{N \times 3}$$

mit: N = Anzahl der Patienten

$n_k^{(1,2,3)}$ = Anzahl der Patienten am Kontrolltag k
mit den Ausprägungen 1, 2 oder 3.

b) Remissionskoeffizient:

$$RQ = \frac{N_k}{N_1}$$

mit: N_k = Absolute Häufigkeit des Merkmals am Tag k

N_1 = Absolute Häufigkeit des Merkmals am Tag 1

c) Relativanteil -Symptom vorhanden:

Die Anzahl der Patienten mit einem bestimmten Merkmal wird
in Prozent der Gesamtpatientenzahl angegeben.

Absolutanteil-Symptom vorhanden:

Die absolute Zahl von Patienten mit einem bestimmten
Merkmal wird angegeben.

d) Cochran's Q-Test für abhängige Messungen:

Er ist angezeigt, wenn ein alternatives Merkmal mehr-
mals an einer Stichprobe untersucht wird. Er gibt eine
Information darüber, welche Symptome bei mehrmaliger
Untersuchung an einer Stichprobe eine signifikante Ver-
änderung der Symptommhäufigkeit erfahren haben. Es kann
jedoch keine Aussage über die Richtung der Veränderung
(Abnahme oder Zunahme) oder den Zeitpunkt derselben
gemacht werden.

$$Q = \frac{(K-1) \left[K \sum_{j=1}^K \frac{G_j^2}{j} - \left(\sum_{j=1}^K G_j \right)^2 \right]}{K \sum_{i=1}^N L_i^2 - \left(\sum_{i=1}^N L_i \right)^2}$$

mit K = Anzahl der Messungen

N = Anzahl der Patienten

G = Summe der Symptome zu Zeitpunkten

L = Summe der Symptome bei Patienten

e) McNemar χ^2 - Test für maximal 20 Zeitvergleiche

$$\chi^2 = \frac{(A - D - 1)}{A + D} \quad \text{mit dg} = 1$$

mit A = Anzahl der Besserungen

D = Anzahl der Verschlechterungen

Bezogen auf die Symptommhäufigkeit an verschiedenen Beobachtungstagen erlaubt der χ^2 -Test festzustellen, zwischen welchen Beziehungstagen die signifikante Änderung und in welche Richtung diese eintrat.

Es wurde die schwache Form des Test's benutzt, d.h. die Form, die alle Veränderungen berücksichtigt, (z.B. auch Veränderungen von 3 = schwer ausgeprägt, nach 2 = mittelausgeprägt oder 1 = leicht ausgeprägt) und nicht nur die Veränderung auf 0 = nicht vorhanden (starke Form). War die Anzahl der Veränderungen für den McNemar-Test zu klein, nämlich wenn -

$$\frac{A+D}{2} = 5 \text{ war, wurde der Binominaltest angewandt.}$$

Es kam jeweils der zweiseitige Test zur Anwendung.

f) Signifikanzniveau:

Die durch Q-Test, McNemar-, bzw. Binominaltest errechneten Werte wurden mit eingespeicherten Tabellenwerten

verglichen und Signifikanzniveaus in der Abstufung 0,1 %, 1 %, 2 %, 5 % und 10 % errechnet. Beim Bino-minaltest ergab sich das Signifikanzniveau direkt aus der Wahrscheinlichkeit.

Die Parameter "Absolutanteil" und "Relativanteil" vom Vorhandensein eines Symptoms, sowie der Ausprägungs-koeffizient und Remissionskoeffizient geben einen Ein-druck über das Wirkungsspektrum einer Substanz. Bei den BPRS-Daten wurden die Mittelwerte und die Stan-dardabweichung über die Zeit bestimmt. Außerdem wurde das Signifikanzniveau bezüglich der Änderung zwischen den verschiedenen Zeitpunkten berechnet.

8) Dokumentation der extrapyramidal-motorischen Symptomatik:

Um die extrapyramidal-motorischen Nebenwirkungen von Penfluridol zu dokumentieren, wurde die Beurteilungs-skala von Webster und Simpson herangezogen. Außerdem wurde ein Untersuchungs- und Befundbogen, der im Hause entwickelt wurde, zur Beurteilung der Dyskinesien, des Tremors und der Akathisie verwendet.

Zur grafischen Darstellung der extrapyramidal-motori-schen Nebenwirkungen über den Behandlungszeitraum wurden folgende Parameter herangezogen:

- Dyskinesien
- Tremor
- Akathisie
- Beurteilungsskala nach Webster und Simpson

Bei den Dyskinesien wurden folgende vier Items bewertet:
Dyskinesien der Zunge und des Schlundes
Dyskinesien des Halses
Dyskinesien des Rumpfes
Dyskinesien der Extremitäten.

Die Addition aller vier Items ergab den Wert, der auf der Kurve bezüglich Entwicklung der Dyskinesien auf-getragen wurde.

Das Ausmaß des Tremors wurde durch folgende vier Items beurteilt:

Haltungstremor

Ruhetremor

Intentions-Tremor

Vegetativer Tremor.

Auch hier wurde wieder aus der Addition aller Punkte der Wert ermittelt, der auf der Kurve über die Zeit aufgetragen wurde.

Die grafische Darstellung des Ausmaßes der Akathisie wurde lediglich durch ein Item bestimmt.

Der Gesamtpunktwert der Webster-Beurteilungsskala enthielt die Addition folgender zehn Itemspunkte:

Bradykinesie der Hände

Rigidität

Haltung

Mitschwingen der Arme

Gang

Tremor

Facies

Seborrhoe

Sprache

Selbständigkeit

In der Simpson-Beurteilungsskala waren folgende Items enthalten:

Gang

Tremor

Armfall

Rigor Schulter

Rigor Ellbogen

Rigor Handgelenk

Speichelfluß

Gabellani-Reflex

Beinpendeln

Kopffall.

Die Dokumentation der extrapyramidalen Nebenwirkungen wurde gleichzeitig mit der Dokumentation der Psychopathologie mittels des AMP- und der BPRS-Skalen durchgeführt.

9) Elektroenzephalogramm:

Am ersten, achten und neunundzwanzigsten Untersuchungstag wurde neben einem Routine-EEG auch ein EEG geschrieben, das später automatisch spektral-analytisch ausgewertet wurde. Die Messungen wurden am Vormittag durchgeführt. Dabei wurden drei EEG's mit einer Minute Länge geschrieben. Die Pause zwischen den Messungen betrug je fünf Minuten.

10) Klinische Routine- und Kontrolluntersuchungen:

Folgende Untersuchungen wurden täglich an allen Patienten durchgeführt:

Messung der Körpertemperatur

Messung des systolischen und des diastolischen Blutdrucks im Sitzen und im Stehen

Pulsmessung .

Am ersten, achten und neunundzwanzigsten Untersuchungstag wurde ein Elektrokardiogramm geschrieben. Einmal in der Woche wurden folgende Blutwerte bestimmt:

Diff.-Blutbild, GOT, GPT, γ -GT, alkalische Phosphatase, Bilirubin, Serum-Elektrophorese und BKS.

IV. Ergebnisse

Liste der 35 Patienten, die in die Studie aufgenommen wurden:

Initialen:	Geschlecht:	Alter:	ICD-Nr.:	Zahl der Schübe:	Krankheits- Dauer:
B.A.	weiblich	23 Jahre	295,2	3	1 Jahr
R.B.	weiblich	26 Jahre	295,3	2	6 Monate
N.B.	weiblich	35 Jahre	295,3	2	5 Jahre
H.S.	weiblich	47 Jahre	295,3	2	20 Jahre
K.F.	männlich	24 Jahre	295,3	2	5 Jahre
H.F.	männlich	25 Jahre	295,3	2	1 Jahr
E.F.	weiblich	47 Jahre	295,3	4	13 Jahre
J.G.	männlich	53 Jahre	295,3	6	17 Jahre
J.H.	weiblich	42 Jahre	295,3	1	1 Jahr
E.H.	weiblich	43 Jahre	295,6	3	5 Jahre
R.H.	männlich	40 Jahre	295,3	1	1 Jahr
A.H.	weiblich	21 Jahre	295,1	2	1 Jahr
A.H.	männlich	53 Jahre	295,3	4	13 Jahre
A.H.	männlich	31 Jahre	295,3	3	7 Jahre
T.H.	weiblich	40 Jahre	295,3	3	3 Jahre
A.K.	männlich	29 Jahre	295,3	1	0 Jahre
M.K.	männlich	16 Jahre	295,1	1	0 Jahre
C.K.	weiblich	44 Jahre	295,3	2	11 Jahre
J.L.	männlich	32 Jahre	295,3	5	4 Jahre
R.M.	weiblich	45 Jahre	295,3	2	8 Jahre
R.M.	weiblich	28 Jahre	295,3	5	4 Jahre
G.N.	weiblich	27 Jahre	295,7	2	1/2 Jahr
U.P.	weiblich	28 Jahre	295,4	1	1 Jahr
F.P.	männlich	31 Jahre	295,3	3	3 Jahre
J.Q.	männlich	24 Jahre	295,3	1	0 Jahre
G.R.	männlich	20 Jahre	295,1	1	0 Jahre
E.R.	männlich	36 Jahre	295,2	1	2 Jahre
M.S.	männlich	22 Jahre	295,7	1	0 Jahre
R.S.	weiblich	36 Jahre	295,3	2	1 Jahr
M.S.	weiblich	19 Jahre	295,2	1	1 Jahr
G.S.	männlich	41 Jahre	295,6	4	6 Jahre
J.S.	weiblich	46 Jahre	295,2	2	5 Jahre
F.S.	männlich	21 Jahre	295,3	1	0 Jahre
S.W.	weiblich	36 Jahre	295,3	2	1 Jahr
G.Z.	männlich	24 Jahre	295,3	1	0 Jahre

Geschlechtsverteilung:

Von den fünfunddreissig Patienten waren achtzehn weiblichen und siebzehn männlichen Geschlechts.

Alters- und Geschlechtsverteilung:

Unter den Patienten, die jünger als 30 Jahre alt waren, befanden sich neun Männer und sieben Frauen, in der Altersgruppe zwischen dem 30. und 40. Lebensjahr fünf Männer und vier Frauen und in der Altersgruppe zwischen dem 40. und 50. Lebensjahr ein Mann und sieben Frauen. Drei Männer waren älter als 50 Jahre.

Lebensalter bei Ersterkrankung:

Bei zwei Männern und einer Frau lag der Beginn der Erkrankung vor dem 20. Lebensjahr; die Mehrzahl der Patienten, nämlich neun Männer und neun Frauen erkrankten zum ersten Mal zwischen dem 20. und dem 30. Lebensjahr. Sechs Männer und sechs Frauen erkrankten zwischen dem 30. und 40. Lebensjahr und zwei Frauen nach dem 40. Lebensjahr.

Zahl der Schübe:

Neun Männer und drei Frauen hatten bereits einen schizophrenen Schub hinter sich. Zehn Frauen und zwei Männer hatten bereits zwei Schübe und fünf Frauen und sechs Männer drei oder mehr schizophrene Schübe.

Schizophrenieformen:

Die Diagnosen zeigten keine geschlechtsspezifische Verteilung. Drei Patienten litten unter der hebephrenen Form der Schizophrenie gemäß ICD-Nr.295,1.

Vier Patienten zeigten die katatone Form gemäß ICD-Nr.295,2. Bei dreiundzwanzig Patienten lautete die Diagnose: Paranoide Schizophrenie gemäß ICD-Nr.295,3.

Eine Patientin litt unter einer schizophrenen Psychose (ICD Nr.-295,4). Zwei weitere Patienten zeigten einen schizophrenen Persönlichkeitswandel (ICD-Nr.295,6). Zwei Patienten litten an einer schizo-affektiven Psychose und Reaktionen, bei denen besonders am Anfang manische und / oder depressive Affektstörungen stark ausgeprägt waren bei gleichzeitigem Vorliegen schizophrener Symptome (ICD-Nr. 296,7).

Bei den röntgenologischen Schädelübersichtsaufnahmen in zwei Ebenen zeigte sich bei zweiunddreissig Patienten ein röntgenologisch unauffälliger Befund. Drei Patienten wiesen Normabweichungen auf. Patient G.R. besaß eine Schädelkalotte, die links etwas dicker, im Bereich des temporalen Schuppenwalls dicht und unregelmäßig war. Ansonsten waren keine pathologischen Veränderungen sichtbar. Eine daraufhin veranlaßte Hirnszintigraphie zeigte ein unauffälliges Aktivitätsmuster, so daß der gesamte Befund als nicht pathologisch bewertet wurde. Bei dem Patienten E.R. zeigte sich eine Schädelasymmetrie mit rechts höherstehender Pyramide und geringerer Auswölbung der Schädelkalotte.

Ebenfalls eine leichte Schädelasymmetrie zeigte der Patient G.Z. mit links geringerer Auswölbung der Schädelkalotte.

Soziale Stellung der Patienten:

Fünf Patienten hatten keinen Beruf. Drei befanden sich in der Ausbildung und zwei Patienten waren als Selbständige tätig. Sechzehn gehörten zur Gruppe der Angestellten und Beamten und neun Patienten waren Arbeiter.

Familienanamnese:

Bei acht Patienten konnten anamnestisch Nervenkrankheiten in der nächsten Verwandtschaft festgestellt werden. Über deren Ausmaß und Art waren meist nur ungenaue Angaben zu erhalten.

Eigenanamnese:

Zwei Patienten besaßen anamnestisch Hinweise auf Alkoholabusus, ebenfalls zwei auf Drogenabusus. Bei einem Patienten war eine Commotio cerebri nach Autounfall bekannt.

Zusammenfassend ließ sich die Gruppe der in die Studie aufgenommenen Patienten folgendermaßen charakterisieren:

Die Geschlechtsverteilung war annähernd gleich, der Altersgipfel lag im jugendlichen Erwachsenenalter, wobei die Ersterkrankung bei mehr als der Hälfte der Patienten zwischen dem 20. und 30. Lebensjahr lag.

Dreimal mehr Männer als Frauen hatten einen schizophrenen Schub hinter sich und umgekehrt dreimal mehr Frauen als Männer hatten bereits zwei schizophrene Schübe. Patienten mit drei und mehr Schüben zeigten keine Besonderheit des Geschlechtsverteilungsverhältnisses. Dies verdeutlicht, daß der Großteil der chronisch-schizophrenen Patienten in unserer Studie weiblichen Geschlechts war.

Es zeigte sich keine besondere Beziehung zwischen dem Geschlecht des Patienten und der Art der Erkrankung.

Die röntgenologischen Schädelübersichtsaufnahmen zeigten bei fast allen Patienten einen normalen Befund.

Soziologisch war die Gruppe der Angestellten und Beamten im Vergleich zur übrigen Bevölkerung überrepräsentiert.

Bei etwa einem Viertel der Patienten waren in der Familie Nervenkrankheiten bekannt. Die Eigenanamnese war beim Großteil der Patienten unauffällig.

2) Penfluridol- Dosierungsschema und tatsächlich applizierte Dosis:

Auf der Abbildung gibt die durchgezogene Linie das geplante Dosierungsschema an. Die mit Stern markierte Linie bezeichnet die Mittelwerte der tatsächlich

applizierten Dosis bei Patienten, die neunundzwanzig Tage in der Studie waren. Die mit einem Kreis markierte Linie enthält die Mittelwerte der verwendeten Penfluridol-Dosis der Patienten, die mindestens vierzig Tage in der Studie waren und die mit einem Dreieck markierte Linie die Dosis der Patienten, die mindestens sechzig Tage in der Untersuchung waren. Es zeigte sich, daß sich die drei Patienten-Kollektive im Hinblick auf die verwendete Penfluridol-Dosis nicht wesentlich unterschieden. Beim Vergleich des Dosierungsschemas mit der tatsächlich gegebenen Dosis ergab sich, daß die applizierte ab dem vierten Untersuchungstag stets über der geplanten Dosis lag, wobei die größte Differenz in der Zeit zwischen der zweiten und der sechsten Woche bestand.

3) Penfluridol- Plasmaspiegel und applizierte Dosis:

Die nächste Abbildung zeigt den Plasmaspiegelverlauf, (gepunktete Linie) und die applizierte Dosis. Als Ausmaß sind die Mittelwerte mit Standardabweichung eingetragen. Die Auswahl der neunzehn Patienten aus dem Gesamtkollektiv erfolgte zufällig und war durch technische Mängel am Transport des Serums bedingt. Die Mittelwerte der Penfluridol-Plasmaspiegel vom fünfunddreissigsten und zweiundvierzigsten Untersuchungstag wurden wegen der geringen Probenzahl nicht in die Kurve mit eingetragen.

Es zeigte sich, daß innerhalb der ersten drei Tage der Penfluridol-Plasmaspiegel wieder steil anstieg, um dann am siebten Behandlungstag sein Maximum zu erreichen. In der zweiten Woche fiel der Penfluridol-Plasmaspiegel geringfügig ab und blieb dann bis zum achtundzwanzigsten Untersuchungstag auf einem annähernd gleichen Niveau bei großen Standardabweichungen vom Mittelwert.

Die nächste Abbildung zeigt die Beziehung zwischen der oral gegebenen Penfluridol-Dosis und dem Penfluridol-Plasmaspiegel bei den einzelnen Patienten an den entsprechenden Tagen. Eine sinnvolle Relation zwischen der

Penfluridol-Dosis und dem Penfluridol-Plasmaspiegel hätte sich in einer ansteigenden Geraden gezeigt. Unsere für den einzelnen Patienten gefundenen Konstellationen zeigten jedoch eine große Streubreite.

4) Begleitmedikation:

Die fünfunddreissig Patienten unserer Studie waren insgesamt 1.213 Tage in stationärer Behandlung. Die durchschnittliche stationäre Behandlungsdauer betrug fünfunddreissig Tage. Insgesamt dreiundzwanzig Patienten benötigten Biperiden und zwar durchschnittlich an vierzehn Behandlungstagen. Zweiundzwanzig Patienten erhielten Chloralhydrat an durchschnittlich sechs Behandlungstagen. Siebzehn Patienten erhielten Levomepromazin an durchschnittlich siebzehn Behandlungstagen. Sechzehn Patienten erhielten Diazepam an neun Behandlungstagen.

Die nächste Abbildung zeigt explizit an welchem Untersuchungstag wieviele Patienten Levomepromazin und Biperiden benötigten und den Mittelwert der applizierten Dosis dieser Medikamente.

5) Prolaktin- Plasmaspiegel:

In der nächsten Abbildung sind die Mittelwerte und die Standardabweichung der Prolaktin-Plasmaspiegel für die weiblichen und männlichen Patienten in den ersten vier Wochen der Studie über die Zeit aufgetragen. Der Wert für den fünfunddreissigsten Untersuchungstag wurde wegen der geringen Probenzahl nicht berücksichtigt. Die Werte zeigen einen kontinuierlichen Anstieg in der ersten Woche, zu der Zeit, wo auch die Penfluridol-Dosis am höchsten war. Die Kurve der Frauen weist zu dieser Zeit einen steileren Anstieg auf. In den nächsten zwei Wochen zeigt die Kurve der männlichen Patienten eine Plateauphase, währenddessen die der Frauen noch geringfügig ansteigt. In der vierten Behandlungswoche steigt dann die Kurve der männlichen Patienten noch leicht an, die der Frauen dagegen fällt leicht ab. Insgesamt be-

6) Psychopathologie:

Statistische Auswertung der AMP-Bögen für die sechs Syndrome.

I. Halluzinatorisch-desintegratives Syndrom:

Zeit:		Mittelwert			Standardabweichung		
Tag	I	II	III Gr.	I	II	III	
1.	6,2	5,4	4,4	4,1	4,1	2,6	
3.	5,3	5,1	3,7	3,8	3,7	2,6	
5.	3,8	4,3	3,0	4,0	4,8	3,0	
8.	2,7	2,9	1,3	3,6	4,4	1,1	
15.	2,0	2,2	0,8	3,5	4,4	0,9	
22.	1,7	1,9	1,4	3,0	3,7	1,6	
29.	1,2	1,5	0,6	2,5	3,1	1,5	
33.		1,1	0,6		2,4	1,5	
40.		0,8	0,1		2,0	0,3	
47.			0,0			0,0	
54.			0,4			0,8	
61.			0,1			0,4	

II. Hostilitäts-Syndrom:

1.	6,5	7,1	7,7	5,4	5,2	7,1
3.	5,4	6,3	6,4	3,9	4,5	6,5
5.	4,3	5,4	6,0	4,1	4,9	6,8
8.	3,8	3,6	3,3	3,0	3,0	2,4
15.	2,4	3,1	2,6	2,3	3,4	2,6
22.	2,3	3,1	2,6	2,6	2,9	1,1
29.	2,9	3,9	2,3	3,6	4,2	1,6
33.		3,1	2,6		3,2	2,9
40.		2,4	2,3		2,8	2,3
47.			1,6			1,4
54.			1,4			1,7
61.			1,1			1,3

III. Somatisch-Depressives Syndrom:

Zeit Tag	Mittelwert			Standardabweichung		
	I	II	III.Gr.	I.	II.	III
1.	6,0	5,6	6,1	4,0	4,3	5,1
3.	5,0	4,6	4,1	3,0	3,2	3,1
5.	4,1	3,6	3,7	3,2	3,3	3,3
8.	3,1	2,6	2,9	2,9	3,0	3,2
15.	2,5	1,5	1,0	3,2	2,5	0,8
22.	2,3	2,1	3,3	2,9	2,9	2,3
29.	2,0	1,4	2,0	2,4	2,2	2,4
33.		2,1	3,0		2,3	3,3
40.		2,0	2,6		2,5	3,1
47.			1,6			2,0
54.			0,6			0,8
61.			0,3			0,5

IV. Paranoides Syndrom:

1.	11,5	10,3	9,9	5,0	5,5	5,3
3.	9,9	9,4	8,4	4,3	4,4	5,1
5.	7,1	6,5	6,1	4,7	5,1	6,3
8.	5,6	5,7	4,0	4,5	4,9	3,3
15.	3,4	3,4	2,4	3,5	4,0	2,4
22.	3,3	3,5	3,4	3,2	3,8	2,6
29.	2,5	3,1	1,4	3,4	4,1	1,3
33.		2,7	2,1		3,6	3,2
40.		1,9	1,4		2,0	1,4
47.			1,0			1,3
54.			0,9			1,1
61.			0,4			0,5

V. Apathie Syndrom:

Zeit Tag	Mittelwert			Standardabweichung		
	I.	II.	III.Gr.	I.	II	III.
1.	2,7	3,3	2,7	3,4	3,9	3,5
3.	3,3	3,3	2,7	3,0	3,1	3,1
5.	2,8	3,3	3,9	3,0	3,7	4,1
8.	3,0	3,1	3,0	2,8	3,1	2,9
15.	2,6	2,6	2,4	2,2	2,5	3,5
22.	2,8	3,1	2,7	3,4	2,8	3,0
29.	2,6	2,9	2,6	2,5	2,8	2,5
33.		2,4	2,3		2,6	2,9
40.		2,1	2,1		2,1	2,5
47.			2,3			3,1
54.			2,6			3,4
61.			1,7			2,6

VI. Katatones Syndrom:

1.	4,3	5,6	4,6	4,0	4,9	5,3
3.	4,0	4,8	4,1	3,4	4,1	5,2
5.	3,3	3,9	4,9	3,0	3,7	4,9
8.	2,5	3,0	2,9	2,2	2,5	3,1
15.	2,0	2,5	2,4	2,0	2,4	3,4
22.	2,2	2,9	3,4	2,5	2,1	2,8
29.	2,3	3,2	3,1	3,1	3,7	2,3
33.		2,6	2,3		2,2	1,7
40.		2,2	2,1		2,4	2,4
47.			1,3			2,2
54.			1,7			2,1
61.			1,7			1,6

Die folgenden achtundzwanzig Symptome zeigten in der ersten Gruppe der Patienten, d.h. zwischen dem ersten und dem neunundzwanzigsten Studientag, ein Signifikanzniveau im Q-Test zwischen 0,1 % und 5 %.

Statistische Auswertung der AMP-Bögen für die Symptome:

A

1) Konzentration:

Studientag	Ausprägungs- Koeffizient	Remissions- Koeffizient	Relativanteil vorhanden	Absolutanteil vorhanden
insges.beob.	126	126	126	126
1.Tag	0,55	-	0,86	24
3.Tag	0,48	0,96	0,82	23
5.Tag	0,43	0,83	0,71	20
8.Tag	0,35	0,71	0,61	17
15.Tag	0,24	0,67	0,57	16
22.Tag	0,26	0,63	0,54	15
29.Tag	0,20	0,46	0,39	11

2) Eingeengt:

Studientag	Ausprägungs- Koeffizient	Remissions- Koeffizient	Relativanteil vorhanden	Absolutanteil vorhanden
insges.beob.	122	122	122	122
1.Tag	0,54	-	0,82	23
3.Tag	0,54	1,0	0,82	23
5.Tag	0,44	0,83	0,68	19
8.Tag	0,33	0,74	0,61	17
15.Tag	0,24	0,57	0,46	13
22.Tag	0,27	0,61	0,50	14
29.Tag	0,24	0,57	0,46	13

3) Vorbeireden:

Studientag	Ausprägungs- Koeffizient	Remissions- Koeffizient	Relativanteil vorhanden	Absolutanteil vorhanden
insges.beob.	59	59	59	59
1.Tag	0,37	-	0,57	16
3.Tag	0,20	0,75	0,43	12
5.Tag	0,15	0,56	0,32	9
8.Tag	0,12	0,56	0,32	9
15.Tag	0,07	0,31	0,18	5
22.Tag	0,06	0,25	0,14	4
29.Tag	0,07	0,25	0,14	4

4) Inkohärent:

Studientag	Ausprägungs- Koeffizient	Remissions- Koeffizient	Relativanteil vorhanden	Absolutanteil vorhanden
insges.beob.	43	43	43	43
1.Tag	0,23	-	0,46	13
3.Tag	0,19	0,69	0,32	9
5.Tag	0,14	0,69	0,32	9
8.Tag	0,08	0,54	0,25	7
15.Tag	0,04	0,23	0,11	3
22.Tag	0,01	0,08	0,04	1
29.Tag	0,02	0,08	0,04	1

5) Gedankenabreissen:

Studientag	Ausprägungs- Koeffizient	Remissions- Koeffizient	Relativanteil vorhanden	Absolutanteil vorhanden
insges.beob.	26	26	26	26
1.Tag	0,18	-	0,32	9
3.Tag	0,14	0,78	0,25	7
5.Tag	0,11	0,67	0,21	6
8.Tag	0,00	0,00	0,00	3
15.Tag	0,00	0,00	0,00	0
22.Tag	0,00	0,00	0,00	0
29.Tag	0,01	0,11	0,04	1

6) Wahnstimmung:

Studientag	Ausprägungs- Koeffizient	Remissions- Koeffizient	Relativanteil vorhanden	Absolutanteil vorhanden
insges.beob.	96	96	96	96
1.Tag	0,58	-	0,82	23
3.Tag	0,40	0,83	0,68	19
5.Tag	0,30	0,65	0,54	15
8.Tag	0,25	0,61	0,50	14
15.Tag	0,19	0,52	0,43	12
22.Tag	0,10	0,26	0,21	6
29.Tag	0,11	0,30	0,25	7

7) Wahnwahrnehmung:

Studenttag	Ausprägungs- Koeffizient	Remissions- Koeffizient	Relativanteil vorhanden	Absolutanteil vorhanden
insges.beob.	71	71	71	71
1.Tag	0,37	-	0,57	16
3.Tag	0,36	1,0	0,57	16
5.Tag	0,21	0,75	0,43	12
8.Tag	0,23	0,75	0,43	12
15.Tag	0,10	0,31	0,18	5
22.Tag	0,13	0,44	0,25	7
29.Tag	0,05	0,19	0,11	3

8) Wahneinfall:

Studenttag	Ausprägungs- Koeffizient	Remissions- Koeffizient	Relativanteil vorhanden	Absolutanteil vorhanden
insges.beob.	68	68	68	68
1.Tag	0,38	-	0,54	15
3.Tag	0,30	0,87	0,46	13
5.Tag	0,24	0,80	0,43	12
8.Tag	0,12	0,47	0,25	7
15.Tag	0,11	0,47	0,25	7
22.Tag	0,14	0,60	0,32	9
29.Tag	0,065	0,33	0,18	5

9) Wahndynamik:

Studenttag	Ausprägungs- Koeffizient	Remissions- Koeffizient	Relativanteil vorhanden	Absolutanteil vorhanden
insges.beob.	90	90	90	90
1.Tag	0,48	--	0,64	18
3.Tag	0,43	1,06	0,68	19
5.Tag	0,30	0,78	0,50	14
8.Tag	0,25	0,78	0,50	14
15.Tag	0,15	0,56	0,36	10
22.Tag	0,14	0,50	0,32	9
29.Tag	0,11	0,33	0,21	6

10) Systematisierter Wahn:

Studenttag	Ausprägungs- Koeffizient	Remissions- Koeffizient	Relativanteil vorhanden	Absolutanteil vorhanden
------------	-----------------------------	----------------------------	----------------------------	----------------------------

insges.beob.	65	65	65	65
1.Tag	0,30	-	0,50	14
3.Tag	0,27	1,0	0,50	14
5.Tag	0,19	0,79	0,39	11
8.Tag	0,14	0,43	0,21	6
15.Tag	0,13	0,57	0,29	8
22.Tag	0,13	0,50	0,25	7
29.Tag	0,10	0,36	0,18	5

11) Beziehungswahn:

Studenttag	Ausprägungs- Koeffizient	Remissions- Koeffizient	Relativanteil vorhanden	Absolutanteil vorhanden
------------	-----------------------------	----------------------------	----------------------------	----------------------------

insges.beob.	103	103	103	103
1.Tag	0,52	-	0,68	19
3.Tag	0,54	1,11	0,75	22
5.Tag	0,37	0,59	0,64	18
8.Tag	0,32	0,79	0,54	15
15.Tag	0,17	0,58	0,39	11
22.Tag	0,17	0,58	0,39	11
29.Tag	0,14	0,42	0,29	8

12) Verfolgungswahn:

Studientag	Ausprägungs- Koeffizient	Remissions- Koeffizient	Relativanteil vorhanden	Absolutanteil vorhanden
insges.beob.	96	96	96	96
1.Tag	0,56	-	0,71	20
3.Tag	0,56	1,1	0,79	22
5.Tag	0,63	0,9	0,64	18
8.Tag	0,29	0,65	0,46	13
15.Tag	0,15	0,45	0,32	9
22.Tag	0,15	0,45	0,32	9
29.Tag	0,08	0,25	0,18	5

13) Stimmenhören:

Studientag	Ausprägungs- Koeffizient	Remissions- Koeffizient	Relativanteil vorhanden	Absolutanteil vorhanden
insges.beob.	33	33	33	33
1.Tag	0,29	-	0,32	9
3.Tag	0,23	1,0	0,32	9
5.Tag	0,12	0,56	0,18	5
8.Tag	0,10	0,33	0,11	3
15.Tag	0,08	0,33	0,11	3
22.Tag	0,07	0,33	0,11	3
29.Tag	0,04	0,11	0,04	1

14) Gedankenausbreitung:

Studientag	Ausprägungs- Koeffizient	Remissions- Koeffizient	Relativanteil vorhanden	Absolutanteil vorhanden
insges.beob.	43	43	43	43
1.Tag	0,20	-	0,32	9
3.Tag	0,21	1,22	0,39	11
5.Tag	0,15	0,89	0,29	8
8.Tag	0,12	0,89	0,29	8
15.Tag	0,05	0,22	0,07	2
22.Tag	0,06	0,33	0,11	3
29.Tag	0,04	0,22	0,07	2

15) Gedankeneingebung:

Studientag	Ausprägungs- Koeffizient	Remissions- Koeffizient	Relativanteil vorhanden	Absolutanteil vorhanden
insges.beob.	42	42	42	42
1.Tag	0,25	-	0,39	11
3.Tag	0,20	1,0	0,39	11
5.Tag	0,15	0,82	0,32	9
8.Tag	0,08	0,45	0,18	5
15.Tag	0,06	0,27	0,11	3
22.Tag	0,04	0,18	0,07	2
29.Tag	0,02	0,09	0,04	1

16) Sonstige Fremdbeeinflussung:

Studientag	Ausprägungs- Koeffizient	Remissions- Koeffizient	Relativanteil vorhanden	Absolutanteil vorhanden
insges.beob.	12	12	12	12
1.Tag	0,15	-	0,21	6
3.Tag	0,07	0,67	0,14	4
5.Tag	0,04	0,33	0,07	2
8.Tag	0,00	0,00	0,00	0
15.Tag	0,00	0,00	0,00	0
22.Tag	0,00	0,00	0,00	0
29.Tag	0,00	0,00	0,00	0

17) Ratlosigkeit:

Studientag	Ausprägungs- Koeffizient	Remissions- Koeffizient	Relativanteil vorhanden	Absolutanteil vorhanden
insges.beob.	76	76	76	76
1.Tag	0,39	-	0,57	16
3.Tag	0,36	1,06	0,61	17
5.Tag	0,29	0,94	0,54	15
8.Tag	0,20	0,56	0,32	9
15.Tag	0,12	0,50	0,29	8
22.Tag	0,11	0,44	0,25	7
29.Tag	0,07	0,25	0,14	4

18) Gespanntheit:

Studenttag	Ausprägungs- Koeffizient	Remissions- Koeffizient	Relativanteil vorhanden	Absolutanteil vorhanden
insges.beob.	79	79	79	79
1.Tag	0,43	-	0,64	18
3.Tag	0,38	1,06	0,68	19
5.Tag	0,27	0,78	0,50	14
8.Tag	0,13	0,39	0,25	7
15.Tag	0,11	0,39	0,25	7
22.Tag	0,10	0,39	0,25	7
29.Tag	0,13	0,39	0,25	7

19) Krankheitsgefühl:

Studenttag	Ausprägungs- Koeffizient	Remissions- Koeffizient	Relativanteil vorhanden	Absolutanteil vorhanden
insges.beob.	63	63	63	63
1.Tag	0,38	-	0,61	17
3.Tag	0,25	0,76	0,46	13
5.Tag	0,23	0,76	0,46	13
8.Tag	0,13	0,53	0,32	9
15.Tag	0,07	0,29	0,18	5
22.Tag	0,07	0,24	0,14	4
29.Tag	0,02	0,12	0,07	2

Die nächsten Symptome zeigten im Q-Test ein Signifikanz-niveau von kleiner als 1 %

B 1) Merkfähigkeit:

Studenttag	Ausprägungs- Koeffizient	Remissions- Koeffizient	Relativanteil vorhanden	Absolutanteil vorhanden
insges.beob.	59	59	59	59
1.Tag	0,31	-	0,54	15
3.Tag	0,19	0,73	0,39	11
5.Tag	0,21	0,80	0,43	12
8.Tag	0,10	0,40	0,21	6
15.Tag	0,07	0,27	0,14	4
22.Tag	0,08	0,40	0,21	6
29.Tag	0,07	0,33	0,18	5

2) Mißtrauen:

Studientag	Ausprägungs- Koeffizient	Remissions- Koeffizient	Relativanteil vorhanden	Absolutanteil vorhanden
insges.beob.	99	99	99	99
1.Tag	0,49	-	0,75	21
3.Tag	0,39	0,81	0,61	17
5.Tag	0,26	0,71	0,54	15
8.Tag	0,23	0,67	0,50	14
15.Tag	0,14	0,48	0,36	10
22.Tag	0,17	0,57	0,43	12
29.Tag	0,17	0,48	0,36	10

3) Inadäquater Affekt:

Studientag	Ausprägungs- Koeffizient	Remissions- Koeffizient	Relativanteil vorhanden	Absolutanteil vorhanden
insges.beob.	50	50	50	50
1.Tag	0,26	-	0,46	13
3.Tag	0,20	0,85	0,39	11
5.Tag	0,14	0,54	0,25	7
8.Tag	0,11	0,54	0,25	7
15.Tag	0,07	0,38	0,18	5
22.Tag	0,06	0,23	0,11	3
29.Tag	0,08	0,31	0,14	4

4) Negativistische Einstellung:

Studientag	Ausprägungs- Koeffizient	Remissions- Koeffizient	Relativanteil vorhanden	Absolutanteil vorhanden
insges.beob.	10	10	10	10
1.Tag	0,08	-	0,21	6
3.Tag	0,0	0,0	0,0	0
5.Tag	0,0	0,0	0,0	0
8.Tag	0,01	0,17	0,04	1
15.Tag	0,01	0,17	0,04	1
22.Tag	0,01	0,17	0,04	1
29.Tag	0,02	0,17	0,04	1

Die nächsten zwei Symptome zeigten im Q-Test ein Signifikanzniveau kleiner als 2 %

C 1) Gesperrtsein:

Studientag	Ausprägungs- Koeffizient	Remissions- Koeffizient	Relativanteil vorhanden	Absolutanteil vorhanden
------------	-----------------------------	----------------------------	----------------------------	----------------------------

insges.beob.	31	31	31	31
1.Tag	0,23	-	0,29	8
3.Tag	0,15	0,88	0,25	7
5.Tag	0,12	0,63	0,18	5
8.Tag	0,07	0,50	0,14	4
15.Tag	0,04	0,25	0,07	2
22.Tag	0,07	0,38	0,11	3
29.Tag	0,06	0,25	0,07	2

2) Umständlichkeit:

Studientag	Ausprägungs- Koeffizient	Remissions- Koeffizient	Relativanteil vorhanden	Absolutanteil vorhanden
------------	-----------------------------	----------------------------	----------------------------	----------------------------

insges.beob.	73	73	73	73
1.Tag	0,32	-	0,50	14
3.Tag	0,30	0,93	0,46	13
5.Tag	0,25	0,86	0,43	12
8.Tag	0,23	0,93	0,46	13
15.Tag	0,10	0,50	0,25	7
22.Tag	0,13	0,50	0,25	7
29.Tag	0,12	0,50	0,25	7

Die folgenden drei Symptome zeigten im Q-Test ein Signifikanzniveau ≤ 5 %.

D 1) Aufassung:

Studientag	Ausprägungs- Koeffizient	Remissions- Koeffizient	Relativanteil vorhanden	Absolutanteil vorhanden
------------	-----------------------------	----------------------------	----------------------------	----------------------------

insges.beob.	82	82	82	82
1.Tag	0,33	-	0,57	16
3.Tag	0,25	0,94	0,54	15
5.Tag	0,23	0,81	0,46	13
8.Tag	0,17	0,75	0,43	12
15.Tag	0,14	0,56	0,32	9
22.Tag	0,14	0,50	0,29	8
29.Tag	0,15	0,56	0,32	9

2) Antriebsarmut:

Studientag	Ausprägungs- Koeffizient	Remissions- Koeffizient	Relativanteil vorhanden	Absolutanteil vorhanden
insges.beob.	119	119	119	119
1.Tag	0,26	-	0,39	11
3.Tag	0,35	1,36	0,54	15
5.Tag	0,13	1,45	0,57	16
8.Tag	0,35	1,73	0,68	19
15.Tag	0,36	1,73	0,68	19
22.Tag	0,33	1,73	0,68	19
29.Tag	0,32	1,82	0,71	20

3) Parakinesen:

Studientag	Ausprägungs- Koeffizient	Remissions- Koeffizient	Relativanteil vorhanden	Absolutanteil vorhanden
insges.beob.	14	14	14	14
1.Tag	0,05	-	0,07	2
3.Tag	0,08	2,50	0,18	5
5.Tag	0,05	1,0	0,07	2
8.Tag	0,01	0,50	0,04	1
15.Tag	0,02	0,50	0,04	1
22.Tag	0,01	0,50	0,04	1
29.Tag	0,04	1,0	0,07	2

Die folgenden neunzehn Symptome zeigten in der zweiten Gruppe der Patienten, d.h. zwischen dem ersten und vierzigsten Studientag ein Signifikanzniveau im Q-Test zwischen 0,1 % und 5 %.

Gruppe der sieben Symptome mit einer Signifikanz im Q-Test kleiner 0,1 %:

A 1) Auffassung:

Studientag	Ausprägungs- Koeffizient	Remissions- Koeffizient	Relativanteil vorhanden	Absolutanteil vorhanden
insges.beob.	63	63	63	63
1.Tag	0,38	-	0,63	10
3.Tag	0,33	1,20	0,75	12
5.Tag	0,27	0,90	0,56	9
8.Tag	0,19	0,70	0,44	7
15.Tag	0,19	0,70	0,44	7
22.Tag	0,19	0,60	0,38	6
29.Tag	0,10	0,60	0,38	6
33.Tag	0,13	0,40	0,25	4
40.Tag	0,08	0,20	0,13	2

2) Konzentration:

Studientag	Ausprägungs- Koeffizient	Remissions- Koeffizient	Relativanteil vorhanden	Absolutanteil vorhanden
insges.beob.	85	85	85	85
1.Tag	0,56	-	0,88	14
3.Tag	0,50	1,0	0,88	14
5.Tag	0,40	0,79	0,69	11
8.Tag	0,40	0,71	0,63	10
15.Tag	0,21	0,57	0,50	8
22.Tag	0,23	0,50	0,44	7
29.Tag	0,25	0,50	0,44	7
33.Tag	0,21	0,50	0,44	7
40.Tag	0,19	0,50	0,44	7

3) Eingeengtsein:

Studientag	Ausprägungs- Koeffizient	Remissions- Koeffizient	Relativanteil vorhanden	Absolutanteil vorhanden
insges.beob.	84	84	84	84
1.Tag	0,58	-	0,81	13
3.Tag	0,60	1,08	0,88	14
5.Tag	0,48	0,77	0,63	10
8.Tag	0,35	0,77	0,63	10
15.Tag	0,23	0,54	0,44	7
22.Tag	0,31	0,69	0,56	9
29.Tag	0,31	0,77	0,63	10
33.Tag	0,21	0,46	0,38	6
40.Tag	0,19	0,38	0,31	5

4) Wahnstimmung:

Studientag	Ausprägungs- Koeffizient	Remissions- Koeffizient	Relativanteil vorhanden	Absolutanteil vorhanden
insges.beob.	56	56	56	56
1.Tag	0,48	-	0,69	11
3.Tag	0,42	1,0	0,69	11
5.Tag	0,31	0,73	0,50	8
8.Tag	0,27	0,73	0,50	8
15.Tag	0,17	0,55	0,38	6
22.Tag	0,08	0,27	0,19	3
29.Tag	0,10	0,27	0,19	3
33.Tag	0,08	0,36	0,25	4
40.Tag	0,06	0,18	0,13	2

5) Wahndynamik:

Studientag	Ausprägungs- Koeffizient	Remissions- Koeffizient	Relativanteil vorhanden	Absolutanteil vorhanden
------------	-----------------------------	----------------------------	----------------------------	----------------------------

insges.beob.	51	51	51	51
1.Tag	0,44	-	0,56	9
3.Tag	0,40	1,0	0,56	9
5.Tag	0,13	0,78	0,44	7
8.Tag	0,25	0,78	0,44	7
15.Tag	0,17	0,56	0,31	5
22.Tag	0,15	0,56	0,31	5
29.Tag	0,15	0,44	0,25	4
33.Tag	0,10	0,44	0,25	4
40.Tag	0,08	0,33	0,19	3

6) Verfolgungswahn:

Studientag	Ausprägungs- Koeffizient	Remissions- Koeffizient	Relativanteil vorhanden	Absolutanteil vorhanden
insges.beob.	58	58	58	58
1.Tag	0,56	-	0,69	11
3.Tag	0,60	1,18	0,81	13
5.Tag	0,40	0,91	0,63	10
8.Tag	0,31	0,64	0,44	7
15.Tag	0,17	0,45	0,31	5
22.Tag	0,15	0,45	0,31	5
29.Tag	0,08	0,18	0,13	2
33.Tag	0,15	0,36	0,25	4
40.Tag	0,06	0,05	0,06	1

7) Stimmenhören:

Studientag	Ausprägungs- Koeffizient	Remissions- Koeffizient	Relativanteil vorhanden	Absolutanteil vorhanden
insges.beob.	23	23	23	23
1.Tag	0,31	-	0,38	6
3.Tag	0,27	1,0	0,38	6
5.Tag	0,15	0,67	0,25	4
8.Tag	0,10	0,33	0,13	2
15.Tag	0,06	0,17	0,06	1
22.Tag	0,06	0,17	0,06	1
29.Tag	0,06	0,17	0,06	1
33.Tag	0,02	0,17	0,06	1
40.Tag	0,06	0,17	0,06	1

Die folgenden sechs Symptome zeigten zwischen dem ersten und vierzigsten Studientag ein Signifikanzniveau im Q-Test kleiner 1 %.

B 1) Merkfähigkeit:

Studientag	Ausprägungs- Koeffizient	Remissions- Koeffizient	Relativanteil vorhanden	Absolutanteil vorhanden
------------	-----------------------------	----------------------------	----------------------------	----------------------------

insges.beob.	32	32	32	32
1.Tag	0,27	-	0,44	7
3.Tag	0,21	1,0	0,44	7
5.Tag	0,21	0,86	0,38	6
8.Tag	0,08	0,43	0,19	3
15.Tag	0,04	0,14	0,06	1
22.Tag	0,10	0,57	0,25	4
29.Tag	0,06	0,29	0,13	2
33.Tag	0,02	0,14	0,06	1
40.Tag	0,02	0,14	0,06	1

2) Wahrnehmung:

Studientag	Ausprägungs- Koeffizient	Remissions- Koeffizient	Relativanteil vorhanden	Absolutanteil vorhanden
------------	-----------------------------	----------------------------	----------------------------	----------------------------

insges.beob.	30	30	30	30
1.Tag	0,29	-	0,44	7
3.Tag	0,25	0,86	0,38	6
5.Tag	0,17	0,71	0,31	5
8.Tag	0,21	0,71	0,31	5
15.Tag	0,08	0,29	0,13	2
22.Tag	0,13	0,43	0,19	3
29.Tag	0,04	0,14	0,06	1
33.Tag	0,04	0,14	0,06	1
40.Tag	0,0	0,0	0,0	0

3) Beziehungswahn:

Studenttag	Ausprägungs- Koeffizient	Remissions- Koeffizient	Relativanteil vorhanden	Absolutanteil vorhanden
insges.beob.	70	70	70	70
1.Tag	0,54	-	0,69	11
3.Tag	0,54	1,09	0,75	12
5.Tag	0,40	0,91	0,63	10
8.Tag	0,35	0,73	0,50	8
15.Tag	0,21	0,64	0,44	7
22.Tag	0,21	0,64	0,44	7
29.Tag	0,21	0,55	0,38	6
33.Tag	0,19	0,45	0,31	5
40.Tag	0,13	0,36	0,25	4

4) Gedankenausbreitung:

Studenttag	Ausprägungs- Koeffizient	Remissions- Koeffizient	Relativanteil vorhanden	Absolutanteil vorhanden
insges.beob.	29	29	29	29
1.Tag	0,21	-	0,31	5
3.Tag	0,19	1,2	0,38	6
5.Tag	0,19	1,0	0,31	5
8.Tag	0,15	1,0	0,31	5
15.Tag	0,08	0,4	0,13	2
22.Tag	0,10	0,6	0,19	3
29.Tag	0,06	0,4	0,13	2
33.Tag	0,04	0,2	0,06	1
40.Tag	0,0	0,0	0,0	0

5) Gedankeneingebung:

Studenttag	Ausprägungs- Koeffizient	Remissions- Koeffizient	Relativanteil vorhanden	Absolutanteil vorhanden
insges.beob.	21	21	21	21
1.Tag	0,17	-	0,25	4
3.Tag	0,15	1,25	0,31	5
5.Tag	0,19	1,25	0,31	5
8.Tag	0,10	0,75	0,19	3
15.Tag	0,06	0,25	0,06	1
22.Tag	0,04	0,25	0,06	1
29.Tag	0,04	0,25	0,06	1
33.Tag	0,04	0,25	0,06	1
40.Tag	0,0	0,0	0,0	0

6) Gespanntheit:

Studenttag	Ausprägungs- Koeffizient	Remissions- Koeffizient	Relativanteil vorhanden	Absolutanteil vorhanden
insges.beob.	50	50	50	50
1.Tag	0,42	-	0,63	10
3.Tag	0,40	1,0	0,63	10
5.Tag	0,27	0,8	0,50	8
8.Tag	0,15	0,4	0,25	4
15.Tag	0,10	0,4	0,25	4
22.Tag	0,10	0,4	0,25	4
29.Tag	0,19	0,5	0,31	5
33.Tag	0,06	0,3	0,19	3
40.Tag	0,06	0,2	0,13	2

Folgende zwei Symptome zeigten im Q-Test ein Signifikanzniveau kleiner 2 %:

C 1) Gesperrtsein:

Studientag	Ausprägungs- Koeffizient	Remissions- Koeffizient	Relativanteil vorhanden	Absolutanteil vorhanden
insges.beob.:	28	28	28	28
1.Tag	0,35	-	0,44	7
3.Tag	0,23	0,71	0,31	5
5.Tag	0,15	0,43	0,19	3
8.Tag	0,13	0,57	0,25	4
15.Tag	0,06	0,29	0,13	2
22.Tag	0,13	0,43	0,19	3
29.Tag	0,10	0,29	0,13	2
33.Tag	0,04	0,14	0,06	1
40.Tag	0,04	0,14	0,06	1

2) Vorbeireden:

Studientag	Ausprägungs- Koeffizient	Remissions- Koeffizient	Relativanteil vorhanden	Absolutanteil vorhanden
insges.beob.	32	32	32	32
1.Tag	0,29	-	0,44	7
3.Tag	0,19	0,86	0,38	6
5.Tag	0,13	0,57	0,25	4
8.Tag	0,10	0,71	0,31	5
15.Tag	0,10	0,57	0,25	4
22.Tag	0,08	0,43	0,19	3
29.Tag	0,08	0,29	0,13	2
33.Tag	0,00	0,00	0,00	0
40.Tag	0,02	0,14	0,06	1

Die folgenden vier Symptome zeigten im Q-Test ein Signifikanzniveau kleiner 5 %:

D 1) Gedankenabreissen:

Studenttag	Ausprägungs- Koeffizient	Remissions- Koeffizient	Relativanteil vorhanden	Absolutanteil vorhanden
insges.beob.	12	12	12	12
1.Tag	0,15	-	0,25	4
3.Tag	0,10	0,75	0,19	3
5.Tag	0,13	0,75	0,19	3
8.Tag	0,02	0,25	0,06	1
15.Tag	0,00	0,00	0,00	0
22.Tag	0,00	0,00	0,00	0
29.Tag	0,02	0,25	0,06	1
33.Tag	0,00	0,00	0,00	0
40.Tag	0,00	0,00	0,00	0

2) Ratlosigkeit:

Studenttag	Ausprägungs- Koeffizient	Remissions- Koeffizient	Relativanteil vorhanden	Absolutanteil vorhanden
insges.beob.	45	45	45	45
1.Tag	0,29	-	0,50	8
3.Tag	0,33	1,13	0,56	9
5.Tag	0,21	0,75	0,38	6
8.Tag	0,17	0,50	0,25	4
15.Tag	0,13	0,50	0,25	4
22.Tag	0,15	0,63	0,31	5
29.Tag	0,13	0,50	0,25	4
33.Tag	0,06	0,38	0,19	3
40.Tag	0,06	0,25	0,13	2

3) Mißtrauen:

Studientag	Ausprägungs- Koeffizient	Remissions- Koeffizient	Relativanteil vorhanden	Absolutanteil vorhanden
insges.beob.	79	79	79	79
1.Tag	0,58	-	0,81	13
3.Tag	0,48	0,85	0,69	11
5.Tag	0,33	0,77	0,63	10
8.Tag	0,29	0,77	0,63	10
15.Tag	0,15	0,46	0,38	6
22.Tag	0,23	0,69	0,56	9
29.Tag	0,21	0,46	0,38	6
40.Tag	0,25	0,62	0,50	8

4) Inadäquater Affekt:

Studientag	Ausprägungs- Koeffizient	Remissions- Koeffizient	Relativanteil vorhanden	Absolutanteil vorhanden
insges.beob.	37	37	37	37
1.Tag	0,23	-	0,44	7
3.Tag	0,23	1,14	0,50	8
5.Tag	0,23	0,43	0,19	3
8.Tag	0,10	0,57	0,25	4
15.Tag	0,10	0,57	0,25	4
22.Tag	0,08	0,29	0,13	2
29.Tag	0,06	0,43	0,19	3
40.Tag	0,10	0,43	0,19	3

Die folgenden elf Symptome zeigten in der dritten Gruppe der Patienten ein Signifikanzniveau im Q-Test zwischen 0,1 und 5 %.

Gruppe der Symptome mit einer Signifikanz im Q-Test kleiner 0,1%:

A 1) Wahndynamik:

Studientag	Ausprägungs- Koeffizient	Remissions- Koeffizient	Relativanteil vorhanden	Absolutanteil vorhanden
insges.beob.	24	24	24	24
1.Tag	0,48	-	0,71	5
3.Tag	0,43	1,0	0,71	5
5.Tag	0,33	0,6	0,43	3
8.Tag	0,19	0,6	0,43	3
15.Tag	0,10	0,4	0,29	2
22.Tag	0,14	0,6	0,43	3
29.Tag	0,10	0,2	0,14	1
33.Tag	0,10	0,2	0,14	1
40.Tag	0,00	0,0	0,00	0
47.Tag	0,00	0,0	0,00	0
54.Tag	0,05	0,2	0,14	1
61.Tag	0,00	0,0	0,00	0

2) Verfolgungswahn:

Studientag	Ausprägungs- Koeffizient	Remissions- Koeffizient	Relativanteil vorhanden	Absolutanteil vorhanden
insges.beob.	22	22	22	22
1.Tag	0,57	-	0,71	5
3.Tag	0,52	1,0	0,71	5
5.Tag	0,38	0,8	0,57	4
8.Tag	0,29	0,6	0,43	3
15.Tag	0,00	0,0	0,00	0
22.Tag	0,14	0,6	0,43	3
29.Tag	0,00	0,0	0,00	0
33.Tag	0,14	0,4	0,29	2
40.Tag	0,00	0,0	0,00	0
47.Tag	0,00	0,0	0,00	0
54.Tag	0,00	0,0	0,00	0
61.Tag	0,00	0,0	0,00	0

Die folgenden drei Symptome zeigten im Q-Test ein Signifikanzniveau kleiner 1 %:

B 1) Eingeengtsein:

Studientag	Ausprägungs- Koeffizient	Remissions- Koeffizient	Relativanteil vorhanden	Absolutanteil vorhanden
insges.beob.	39	39	39	39
1.Tag	0,57	-	0,86	6
3.Tag	0,52	0,83	0,71	5
5.Tag	0,43	0,50	0,43	3
8.Tag	0,29	0,67	0,57	4
15.Tag	0,33	0,67	0,57	4
22.Tag	0,33	0,83	0,71	5
29.Tag	0,24	0,67	0,57	4
33.Tag	0,14	0,33	0,29	2
40.Tag	0,19	0,33	0,29	2
47.Tag	0,19	0,33	0,29	2
54.Tag	0,10	0,17	0,14	1
61.Tag	0,06	0,17	0,14	1

2) Wahnstimmung:

Studientag	Ausprägungs- Koeffizient	Remissions- Koeffizient	Relativanteil vorhanden	Absolutanteil vorhanden
insges.beob.	24	24	24	24
1.Tag	0,48	-	0,71	5
3.Tag	0,43	1,0	0,71	5
5.Tag	0,29	0,6	0,43	3
8.Tag	0,19	0,6	0,43	3
15.Tag	0,10	0,4	0,29	2
22.Tag	0,10	0,4	0,29	2
29.Tag	0,05	0,2	0,14	1
33.Tag	0,10	0,4	0,29	2
40.Tag	0,05	0,2	0,14	1
47.Tag	0,00	0,0	0,00	0
54.Tag	0,00	0,0	0,00	0
61.Tag	0,00	0,0	0,00	0

3) Beziehungswahn:

Studenttag	Ausprägungs- Koeffizient	Remissions- Koeffizient	Relativanteil vorhanden	Absolutanteil vorhanden
insges.beob.	32	32	32	32
1.Tag	0,57	-	0,71	5
3.Tag	0,52	1,0	0,71	5
5.Tag	0,43	0,8	0,57	4
8.Tag	0,29	0,6	0,43	3
15.Tag	0,10	0,4	0,29	2
22.Tag	0,19	0,8	0,57	4
29.Tag	0,14	0,4	0,29	2
33.Tag	0,14	0,4	0,29	2
40.Tag	0,10	0,4	0,29	2
47.Tag	0,05	0,2	0,14	1
54.Tag	0,10	0,4	0,29	2
61.Tag	0,00	0,0	0,00	0

Die folgender sechs Symptome zeigten im Q-Test ein Signifikanzniveau kleiner 5%.

C 1) Merkfähigkeit:

Studenttag	Ausprägungs- Koeffizient	Remissions- Koeffizient	Relativanteil vorhanden	Absolutanteil vorhanden
insges.beob.	13	13	13	13
1.Tag	0,24	-	0,43	3
3.Tag	0,24	1,00	0,43	3
5.Tag	0,24	1,00	0,43	3
8.Tag	0,10	0,67	0,29	2
15.Tag	0,10	0,33	0,14	1
22.Tag	0,10	0,67	0,29	2
29.Tag	0,00	0,00	0,00	0
33.Tag	0,00	0,00	0,00	0
40.Tag	0,00	0,00	0,00	0
47.Tag	0,00	0,00	0,00	0
54.Tag	0,00	0,00	0,00	0
61.Tag	0,00	0,00	0,00	0

2) Vorbeireden:

Studientag	Ausprägungs- Koeffizient	Remissions- Koeffizient	Relativanteil vorhanden	Absolutanteil vorhanden
insges. beob.	14	14	14	14
1.Tag	0,29	-	0,43	3
3.Tag	0,24	1,00	0,43	3
5.Tag	0,19	0,67	0,29	2
8.Tag	0,10	0,67	0,29	2
15.Tag	0,14	0,67	0,29	2
22.Tag	0,14	0,67	0,29	2
29.Tag	0,00	0,00	0,00	0
33.Tag	0,00	0,00	0,00	0
40.Tag	0,00	0,00	0,00	0
47.Tag	0,00	0,00	0,00	0
54.Tag	0,00	0,00	0,00	0
61.Tag	0,00	0,00	0,00	0

3) Gedankenabreissen:

Studientag	Ausprägungs- Koeffizient	Remissions- Koeffizient	Relativanteil vorhanden	Absolutanteil vorhanden
insges. beob.	6	6	6	6
1.Tag	0,19	-	0,29	2
3.Tag	0,19	1,0	0,29	2
5.Tag	0,19	1,0	0,29	2
8.Tag	0,00	0,0	0,00	0
15.Tag	0,00	0,0	0,00	0
22.Tag	0,00	0,0	0,00	0
29.Tag	0,00	0,0	0,00	0
33.Tag	0,00	0,0	0,00	0
40.Tag	0,00	0,0	0,00	0
47.Tag	0,00	0,0	0,00	0
54.Tag	0,00	0,0	0,00	0
61.Tag	0,00	0,0	0,00	0

4) Reliosigkeit:

Studientag	Ausprägungs- Koeffizient	Remissions- Koeffizient	Relativanteil vorhanden	Absolutanteil vorhanden
insges.beob.	19	19	19	19
1.Tag	0,29	-	0,57	4
3.Tag	0,29	1,00	0,57	4
5.Tag	0,19	0,75	0,43	3
8.Tag	0,10	0,50	0,29	2
15.Tag	0,10	0,25	0,14	1
22.Tag	0,10	0,50	0,29	2
29.Tag	0,00	0,00	0,00	0
33.Tag	0,05	0,25	0,14	1
40.Tag	0,05	0,25	0,14	1
47.Tag	0,00	0,00	0,00	0
54.Tag	0,05	0,25	0,14	1
61.Tag	0,00	0,00	0,00	0

5) Mißtrauen:

Studientag	Ausprägungs- Koeffizient	Remissions- Koeffizient	Relativanteil vorhanden	Absolutanteil vorhanden
insges.beob.	38	38	38	38
1.Tag	0,52	-	0,71	5
3.Tag	0,29	0,8	0,57	4
5.Tag	0,29	0,8	0,57	4
8.Tag	0,29	0,8	0,57	4
15.Tag	0,05	0,2	0,14	1
22.Tag	0,19	0,8	0,57	4
29.Tag	0,10	0,4	0,29	2
33.Tag	0,29	1,0	0,71	5
40.Tag	0,19	0,8	0,57	4
47.Tag	0,05	0,2	0,14	1
54.Tag	0,10	0,4	0,29	2
61.Tag	0,11	0,4	0,29	2

6) Mangelnde Krankheitseinsicht:

Studenten-	Ausprägungs-	Remissions-	Relativanteil	Absolutanteil
tag	Koeffizient	Koeffizient	vorhanden	vorhanden
insges. beob.	40	40	40	40
1.Tag	0,52	-	0,57	4
3.Tag	0,48	1,00	0,57	4
5.Tag	0,48	1,00	0,57	4
8.Tag	0,43	1,00	0,57	4
15.Tag	0,38	1,25	0,71	5
22.Tag	0,29	1,00	0,57	4
29.Tag	0,24	0,75	0,43	3
33.Tag	0,24	0,75	0,43	3
40.Tag	0,29	0,75	0,43	3
47.Tag	0,19	0,75	0,43	3
54.Tag	0,10	0,25	0,14	1
61.Tag	0,11	0,50	0,33	2

Statistische Auswertung der BPRS-Skala bezüglich des

Gesamt-Rohwertes.

Die folgende Tabelle enthält die Mittelwerte und die Standardabweichungen, aufgetrennt in die drei Patienten-Kollektive.

Tag	1. Gruppe		2. Gruppe		3. Gruppe	
	Mittelw.	St.A.	Mittelw.	St.A.	Mittelw.	St.A.
1.Tag	57,18	10,44	57,37	9,64	57,4	11,13
3.Tag	51,48	11,23	53,37	10,51	52,1	12,56
5.Tag	44,85	11,93	45,12	11,18	45,4	11,56
8.Tag	40,48	13,0	40,12	11,66	43,8	12,57
15.Tag	35,03	10,15	36,25	10,69	36,8	11,4
22.Tag	33,60	10,33	34,87	11,10	36,4	11,9
29.Tag	33,29	11,37	36,06	13,26	36,3	11,01
33.Tag			33,68	9,92	34,8	9,29
40.Tag			33,31	9,12	37,0	8,6
47.Tag					33,4	10,78
54.Tag					33,0	10,39
61.Tag					32,3	11,88

Die Werte für alle drei Patienten-Kollektive stellen signifikante Ergebnisse dar (ANOVA- $P = \text{kleiner } 0,001$).

Nach der statistischen Auswertung der BPRS-Skala bezüglich des Gesamt-Rohwertes zeigte sich, daß es keine wesentlichen Unterschiede zwischen den drei Patienten-Kollektiven gab. Die Zahlen zeigten, daß die deutlichste Besserung der psychopathologischen Veränderung in den ersten zwei Wochen der Behandlung mit Penfluridol eintrat. Die erste Gruppe wies in der dritten Woche noch eine geringfügige Besserung auf, um dann bis zum Ende der Studie auf diesem Niveau stabil zu bleiben. In der zweiten Gruppe kam es ebenfalls nur bis zum zweiundzwanzigsten Behandlungstag noch zu einer leichten Besserung und anschließend bis zum neunundzwanzigsten Tag wieder zu einer geringen Verschlechterung der Symptome. Auch hier blieben die psychopathologischen Veränderungen in der zweiten Studienhälfte im wesentlichen auf einem niedrigen und konstanten Niveau. In der dritten Gruppe verschlechterte sich die Symptomatik zwischen dem dreißigsten und dem vierzigsten Tag noch einmal, um dann ebenfalls zwischen dem siebenundvierzigsten und dem einundsechzigsten Tag konstant zu bleiben.

Auch auf der Syndrom-Ebene, die anhand der AMP-Bögen erfaßt wurde, unterschieden sich die drei Patienten-Kollektive nur unwesentlich. Drei Symptome, das halluzinatorisch-desintegrative Syndrom, das Hostilitäts- und das Paranoide-Syndrom zeigten einen ähnlichen Verlauf, entsprechend dem Gesamt-BPRS-Rohwertes.

Die dritte Gruppe der Patienten zeigte bei allen drei Syndromen, daß es zu einer deutlichen Besserung der Psychopathologie zwischen dem neunundzwanzigsten und dem einundsechzigsten Tag kommt. Das somatisch-depressive Syndrom und das katatone Syndrom verhielten sich ähnlich wie die zwei zuvor beschriebenen. Lediglich zwischen dem zweiundzwanzigsten und dem neunundzwanzigsten Tag kam es noch einmal bei einigen Patienten zu einer Verschlechterung der Symptome.

Ganz anders verhält sich die Kurve des Apathie-Syndroms. Hier zeigt sich ein konstantes Niveau über die gesamte Untersuchungszeit.

Die Symptome verhielten sich im wesentlichen ähnlich wie die Syndrome, denen sie zugeordnet sind.

Einzelauswertung der Penfluridol-Plasmaspiegel
und der Psychopathologie.

Obwohl die Penfluridol-Plasmaspiegel bei gleicher applizierter Penfluridol-Dosis bei den verschiedenen Patienten eine sehr große Streubreite zeigten, gab es einige interessante Einzelbeobachtungen.

Die Patienten H.S., E.F., A.H. und E.R., die einen unterdurchschnittlich niedrigen Penfluridol-Plasmaspiegel besaßen, waren durchschnittlich Übergewichtiger als die übrigen Patienten. Die Patientin E.F. war ausgesprochen therapieresistent. Der Patient E.R. verschlechterte sich, besonders in bezug auf das Hostilitäts- und das Paranoide Syndrom erheblich in der dritten und vierten Untersuchungswoche, wobei ein sehr niedriger Penfluridol-Plasmaspiegel von 3 ng Penfluridol/ml Serum am einundzwanzigsten Untersuchungstag und 2 ng Penfluridol /ml Serum am achtundzwanzigsten Untersuchungstag gemessen wurde.

Andererseits zeigten Patienten mit sehr hohen Penfluridol-Plasmaspiegeln wie der Patient M.S., der in der zweiten bis vierten Woche 60 mg Penfluridol/die bekommen hatte und einen maximalen Penfluridol-Plasmaspiegel von 105 ng Penfluridol/ml erreichte und die Patientin T.H., die schon am zweiten Studientag einen Penfluridol-Plasmaspiegel von 43 ng/ml erreichte, ein gutes Behandlungsergebnis.

Extrapyramidal-motorische Symptome unter Penfluridol

Die Dokumentation der extrapyramidal-motorischer Nebenwirkungen wurde anhand der Webster- und der Simpson-Skala erfaßt. Die Patienten wurden wie schon zuvor bei der Beurteilung der Psychopathologie in drei Kollektive eingeteilt.

Die beiliegende graphische Darstellung zeigt in der ersten Kurve den Gesamtwert der Webster-Skala, in der zweiten Kurve das Symptom Akathisie und in der dritten Kurve das Symptom Tremor.

Die beiden letzten Symptome wurden anhand der Simpson-Skala beurteilt. Die Beurteilung der Früh-Dyskinesien wurde statistisch ohne Trennung in drei Patienten-Kollektive vorgenommen.

Webster-Skala

Zeit	Gruppe 1		Gruppe 2		Gruppe 3	
	Mittelw.	Std.	Mittelw.	Std.	Mittelw.	Std.
1.Tag	1,24	2,12	2,07	2,46	1,1	1,81
3.Tag	2,36	2,68	1,53	2,37	1,6	1,74
5.Tag	4,04	4,03	4,42	4,20	3,6	3,1
8.Tag	5,0	4,63	6,15	5,09	5,8	5,6
15.Tag	7,32	6,01	8,13	6,6	7,4	5,57
22.Tag	6,8	5,33	8,26	5,30	7,4	4,9
29.Tag	6,36	5,28	7,12	5,18	6,4	5,1
33.Tag			4,33	2,98	3,6	3,35
40.Tag			4,35	3,65	4,1	3,88
47.Tag					4,0	3,46
54.Tag					3,7	4,1
61.Tag					3,4	3,8
Gruppe 1 : N	=	25	P =	0,025		
Gruppe 2 : N	=	15	P =	0,00054		
Gruppe 3 : N	=	10	P =	0,016		

Akathisie

Zeit	Gruppe 1		Gruppe 2		Gruppe 3	
	Mittelw.	Std.	Mittelwert	Std.	Mittelw.	Std.
1.Tag	0	0	0	0	0	0
3.Tag	0,04	0,13	0,06	0,24	0,1	0,3
5.Tag	0	0	0,06	0,24	0	0
8.Tag	0,16	0,46	0,13	0,34	0,1	0,3
15.Tag	0,36	0,74	0,26	0,57	0,2	0,4
22.Tag	0,28	0,60	0,4	0,71	0,2	0,4
29.Tag	0,24	0,51	0,46	0,61	0,4	0,66
33.Tag			0	0	0	0
40.Tag			0,06	0,24	0,1	0,3
47.Tag					0,1	0,3
54.Tag					0,1	0,3
61.Tag					0	0

Gruppe 1: N = 25 P = 0,08

Gruppe 2: N = 15 P = 0,03

Gruppe 3: N = 10 P = 0,07

Tremor

Zeit	Gruppe 1		Gruppe 2		Gruppe 3	
	Mittelw.	Std.	Mittelwert	Std.	Mittelw.	Std.
1.Tag	0,24	0,58	0,13	0,34	0,2	0,4
3.Tag	0,44	0,85	0,33	0,69	0,2	0,6
5.Tag	0,60	0,97	0,4	0,87	0,1	0,3
8.Tag	0,80	0,93	0,53	0,80	0,6	1,01
15.Tag	1,64	2,69	1,4	2,05	1,1	1,86
22.Tag	1,32	2,14	1,0	1,46	0,6	0,91
29.Tag	0,84	1,25	0,93	1,48	0,7	1,18
33.Tag			0,26	0,57	0,2	0,6
40.Tag			0,33	0,69	0,4	0,8
47.Tag					0,6	0,8
54.Tag					0,3	0,6
61.Tag					0,3	0,6

Gruppe 1: N = 25 P = 0,04

Gruppe 2: N = 15 P = 0,05

Gruppe 3: N = 10 P = 0,05

Frühdyskinesien

Da die Frühdyskinesien nur in den ersten zwei Wochen der Studie auftraten, wurde bei der statistischen Auswertung auf eine Einteilung in drei Patienten-Kollektive verzichtet. Die Frühdyskinesien traten bei insgesamt dreizehn Patienten auf. Die Ausprägung ist aus der untenstehenden Tabelle zu entnehmen.

Studientag	Mittelwert	Standardabweichung
1.Tag	0	0
3.Tag	1,04	2,12
5.Tag	1,04	1,68
8.Tag	0,48	0,85
15.Tag	0,33	0,82

P = 0,025

Diese Zahlen zeigen, daß sich die extrapyramidal-motorischen Symptome unter Penfluridol bei unseren Patienten langsam innerhalb der ersten zwei Wochen entwickelten und in der dritten und vierten Woche ein Maximum erreichten. Anschließend bildeten sich die Symptome zurück und blieben nach dem dreiunddreissigsten Tag auf einem niedrigeren Niveau vorhanden.

Der Verlauf der Webster-Werte, die Akathisie und der Tremor waren ähnlich.

Die Kurve der Frühdyskinesien unterschied sich von den vorher genannten. Hier zeigte sich, daß die maximale Ausprägung dieses Symptoms zwischen dem dritten und dem fünften Tag lag und anschließend bis zum zweiundzwanzigsten Tag völlig verschwand.

Therapieerfolge und -mißerfolge:

Acht Patienten wurden innerhalb der ersten vier Wochen aus der Studie genommen. Dies entspricht einer Ausfallquote von 25%. Bei drei Patienten wurde der Versuch wegen einer Verschlechterung der Symptomatik beendet.

Drei Patienten weigerten sich aus nicht näher erklärten Gründen weiter an der Prüfung teilzunehmen und zwei Patienten wurden wegen einer schweren Akathisie aus der Studie genommen. Bei fünf Patienten war also ein eindeutiger, therapeutischer Mißerfolg zu verzeichnen. Dies entspricht einem Siebtel aller Patienten.

Die übrigen Patienten zeigten eine wesentliche Besserung ihrer psychotischen Symptomatik, was durch AMP und BPRS dokumentiert werden konnte. Die deutliche Besserung der Symptome erfolgte in den ersten zwei Wochen der Behandlung mit Penfluridol. Anschließend trat zwar eine weitere Besserung der psychotischen Symptome auf, jedoch wesentlich geringer als in den ersten zwei Wochen. Ab dem achtundzwanzigsten Studientag blieben die psychopathologischen Veränderungen im wesentlichen unbeeinflußt.

Sechs Patienten der Studie wurden nach ihrem stationären Aufenthalt länger als zwei Wochen, zum Teil bis fünf Wochen ambulant weiterbehandelt und nur in der Klinik nachuntersucht. Sie gehörten vorwiegend zur Gruppe der Patienten, die am längsten in der Studie waren und in der dritten Gruppe angeführt wurden. Keiner dieser Patienten zeigte eine Verschlechterung der Symptomatik nach seiner Entlassung aus der Klinik.

Elektroencephalogramm

Die spektral-analytische Auswertung der EEG's zeigt für die verschiedenen Hirnwellen-Aktivitäten zwischen dem ersten und siebten Tag , also in der Zeit, wo der größte therapeutische Effekt zu verzeichnen war, ein geringes Ansteigen der relativen und absoluten Leistung im Theta- und Alpha-Wellenbereich. Nur das Ansteigen der relativen Leistung des Alpha-Rhythmus im Okzipitalbereich war signifikant.

Klinische Routine- und Kontrolluntersuchungen

Die klinischen Kontrolluntersuchungen erbrachten keinen Hinweis auf Nebenwirkungen von Penfluridol in bezug auf Blutbild, Enzyme, Urinstatus, Körpertemperatur oder EKG-Veränderungen. Lediglich zwei Patienten zeigten eine geringe Blutdruck- und Pulsabnahme.

V. Diskussion

Akut- und Langzeittherapie mit Penfluridol.

Ziel unserer offenen klinischen Studie war es zu prüfen, ob akut-psychotische Symptome bei Schizophrenen mit einem klinisch bewährten Langzeit-Neuroleptikum therapierbar seien. Dadurch sollten die Risiken einer erneuten Dekompensation und eine unterschiedliche Verträglichkeit im Wechsel von einem Neuroleptikum, das in der Akut-Therapie eingesetzt wird, auf ein Langzeit-Neuroleptikum vermieden werden und außerdem sollte der Patient von Anfang an an das gleiche Medikament gewöhnt werden. Die statistische Auswertung der beiden von uns verwendeten psychiatrischen Beurteilungsskalen, der BPRS- und der AMP-Bögen zeigte, daß die Behandlung akut-florider psychotischer Symptome mit Penfluridol sehr wirksam vorgenommen werden kann. Die deutliche Besserung der Psychopathologie erfolgte in den ersten vierzehn Tagen der Behandlung, wobei der Wirkungseintritt schon innerhalb der ersten achtundvierzig Stunden der Behandlung einsetzte, wie der Gesamt-Rohwert der BPRS-Skala zeigte.

Unsere drei Patienten-Kollektive, die nach der Behandlungsdauer eingeteilt worden waren, unterschieden sich hinsichtlich der Besserung der psychopathologischen Befunde nicht wesentlich. Dies galt auch für die fünf Patienten, die nicht wegen einer Verschlechterung der psychopathologischen Befunde die Studie abbrachen. Bei zweiunddreissig von insgesamt fünfunddreissig Patienten konnte Penfluridol eine Besserung der psychopathologischen Symptome erzielen.

Bei unserer statistischen Auswertung für den BPRS-Rohwert, in dem sich die gesamte Psychopathologie manifestiert, ergab sich für alle drei Patienten-Kollektive eine hochsignifikante Besserung.

Diese Ergebnisse decken sich mit denen anderer, offener

klinischer Studien (Bobon, Melon, Mormont, Dufrasne, Pinchard (1970), Mormont (1972), Floru, Zurborn (1973), Shopsin, Klein, Gerbino, Selzer (1977), Chouinard, Annable, Cooper (1977), Fleischhauer (unpub.), White, Sims (1974) sowie der beiden Doppelblindstudien von Van Praag (1971) und Chouinard und Annable (1976).

Auch bei der Studie von Van Praag et al. (1971) kam es zu einer signifikanten Besserung der Symptome innerhalb der ersten vier Wochen der Studie. In dieser Studie lagen die applizierten Penfluridol-Dosen bei 30 mg/Woche, also niedriger als bei uns. Die zusätzlich applizierte Levomepromazin-Menge betrug innerhalb dieser vier Wochen allerdings 4.200 mg pro Patient. Damit wurde in dieser Studie die Begleitmedikation wesentlich höher dosiert als in der unsrigen. Dies läßt die Vermutung zu, daß durch die höhere Dosierung von Penfluridol die Zusatzmedikation eingeschränkt werden kann. Die Studienergebnisse von Floru, Zurborn (1973) zeigten bei 24 % der Patienten eine gute Besserung und in 28 % der Fälle eine mäßige Besserung der psychopathologischen Befunde. Auch in dieser Studie lagen die verwendeten Penfluridol-Dosierungen erheblich unter den unsrigen, entsprechend besserten sich die psychopathologischen Befunde in geringerem Maße als in unserer Studie. Es scheint daher besonders zu Beginn der Behandlung akut-schizophrener Patienten therapeutisch von entscheidender Bedeutung zu sein, daß eine genügend hohe Penfluridol-Dosis gegeben wird. Dafür spricht auch, daß der Patient H.S., der in der zweiten bis vierten Woche täglich bis zu 60 mg Penfluridol/die erhalten hatte und auch hohe Plasmaspiegel erreichte, damit therapeutisch gut beeinflußt werden konnte, andererseits aber Übergewichtige Patienten mit unterdurchschnittlichem Penfluridol-Plasmaspiegel, wie die Patienten H.S., E.F., A.H. und E.R. einen schlechten Therapieerfolg aufwiesen und weniger Wirkung auf Penfluridol zeigten. In diesen Fällen hätte vielleicht auch eine auf das Körpergewicht bezogene höhere Penfluridol-Dosis und ein entsprechend höherer Plasmaspiegel zu einem besseren therapeutischen

Erfolg führen können. Diese Aussage wird jedoch durch die in unserer Studie nur sehr unzulängliche Korrelation zwischen Penfluridol-Dosis und Penfluridol-Plasmaspiegel relativiert.

Im Vergleich unserer Ergebnisse mit denen von Shopsin, Klein (1977) und denen von Chouinard und Annable (1976) zeigen sich in bezug auf die Rückbildung der psychopathologischen Veränderungen keine wesentlichen Unterschiede. Ebenso wie in unserer kam es in den beiden anderen Studien zu einer sehr schnellen Besserung der Symptomatik innerhalb der ersten Woche, die sich dann zwar weniger auffällig, jedoch noch mindestens bis zum einundzwanzigsten Untersuchungstag fortsetzte. Um den einundzwanzigsten Untersuchungstag waren dann im Mittel die geringsten psychopathologischen Veränderungen nachweisbar. Die Besserung der Patienten war in allen Studien hochsignifikant.

Alle Patienten von Chouinard und die Mehrzahl der Patienten von Shopsin waren am Ende der Studie entlassungsfähig. In unserer Studie konnten die siebenundzwanzig von insgesamt fünfunddreissig Patienten gebessert entlassen werden. Drei Patienten brachen die Studie ohne Angabe von Gründen ab, drei Patienten wegen einer Verschlechterung der Symptome und weitere zwei Patienten wegen einer schweren Akathisie.

Ebenso wie in unserer Studie verschlechterten sich die psychopathologischen Befunde in den beiden genannten Studien, jedoch nicht signifikant, zwischen dem vierundzwanzigsten und dem achtundzwanzigsten Studientag. Die Autoren erklärten dieses Phänomen damit, daß zu diesem Zeitpunkt bereits die Mehrzahl der gut-gebesserten Patienten aus der Studie entlassen worden war und nur noch die Patienten, die ausgeprägtere psychopathologische Veränderungen aufwiesen, in der Studie verblieben waren und statistisch dokumentiert und ausgewertet wurden.

Diese Überlegung könnte auch auf unsere Studie zutreffen, da auch bei uns in diesem Zeitraum viele gebesserte Patienten die Studie verlassen hatten, was sich auch in der unterschiedlichen N-Zahl der Gruppe I und Gruppe II widerspiegelt.

Die Ergebnisse wurden bei allen drei Studien unter ähnlichen Penfluridol-Dosierungen erzielt. Wenngleich auch in den anderen beiden Studien die Höchstdosierung von Penfluridol mit 120 mg/die deutlich höher lag als bei uns, so betrug die mittlere Penfluridol-Dosis am ersten Tag in der Studie von Shopsin 62,5 mg Penfluridol. Der Mittelwert für den ersten Tag war in unserer Studie 38,9 mg Penfluridol.

Am vierzehnten Untersuchungstag unterschied sich die in unserer Studie verwendete Penfluridol-Dosis allerdings deutlich von der in der Studie von Shopsin verwendeten Penfluridol-Menge. Bei Shopsin betrug sie im Mittel 85 mg Penfluridol /die und in unserer Studie 19,4 mg Penfluridol/die. Dennoch zeigte sich in beiden Studien eine beinahe identische Abnahme der psychopathologischen Veränderungen während der ersten beiden Wochen. Wenn also Penfluridol, wie bei uns und in der Studie von Shopsin initial genügend hoch dosiert wird, scheint es möglich zu sein, auch mit einer geringeren Erhaltungsdosis als der von Shopsin verwendeten, ein ähnlich gutes Therapieergebnis zu erzielen.

Bei allen drei Patienten-Kollektiven unserer Untersuchung lag die tatsächlich applizierte Penfluridol-Dosis ab dem vierten Untersuchungstag stets über der geplanten. Die Analyse der Penfluridol-Plasmaspiegel zeigte, daß schon ab dem dritten Tag bis zum achtundzwanzigsten Tag, also in der Zeit, in der die entscheidende Besserung der klinischen Symptome eintrat, ein gleichbleibend hoher Spiegel mit unseren Dosierungen erreicht wurde. Da jedoch häufig ein höherer Penfluridol-Plasmaspiegel zur Erzielung dieser Besserung nötig zu sein scheint, sollte bei einer weiteren Studie mit Penfluridol ein Dosierungsschema mit höheren Anfangs- und entsprechend höheren Erhaltungsdosierungen in Erwägung gezogen werden.

In unserer Studie konnte keine Relation zwischen Penfluridol-Dosis und Penfluridol-Plasmaspiegel nachgewiesen werden. Unter dem von uns verwendeten Dosierungsschema kam es zu einem schnellen Anstieg des Penfluridol-Plasmaspiegels im Mittel für alle Patienten innerhalb der ersten drei Tage. Bis zum achtundzwanzigsten Untersuchungstag entwickelte sich dann ein konstanter Penfluridol-Plasmaspiegel zwischen dem dritten und dem achtundzwanzigsten Tag, der trotz der beschriebenen Penfluridol-Dosis-Reduktion erreicht wurde. Dies läßt sich durch die lange Halbwertszeit der Substanz (ca. 120 Std.) erklären (30).

Der Grund für die fehlende Relation zwischen gegebener Penfluridol-Menge und Penfluridol-Plasmaspiegel dürfte am ehesten durch die ungenaue Analyse der technisch aufwendigen Gas-Chromatographie bedingt gewesen sein. Als weitere Ursache käme auch der lange Transportweg der eingefrorenen Plasma-Proben in Frage. Die Möglichkeit einer mangelnden Compliance dürfte zumindest während des klinischen Aufenthaltes weitgehend ausgeschlossen gewesen sein. Bei vier Patienten unserer Studie ging der unterdurchschnittliche Penfluridol-Plasmaspiegel mit einem überdurchschnittlich hohen Körpergewicht einher. Zwei dieser Patienten zeigten außerdem einen schlechten Therapieerfolg. Daraus läßt sich die Vermutung ableiten, daß bei sehr adipösen Patienten eine höhere Penfluridol-Dosis nötig ist. Wie aus pharmakokinetischen Untersuchungen über Penfluridol bekannt ist, besitzt die Substanz eine extrem hohe Lipophilie. Es wäre daher möglich, daß Penfluridol im Fettgewebe eingelagert wird und somit nur ein geringerer Teil der Substanz biologisch aktiv wird.

In unserer Studie war neben Penfluridol auch Levomepromazin als Sedativum erlaubt. Wie aber die Tabelle der Begleitmedikationen zeigt, wurden in den ersten zwei Wochen unserer Studie, also in der Zeit, in der die deutlichste Besserung der psychotischen Symptome eintrat, nur bei

durchschnittlich vier Patienten zwischen 10 und 20 mg Levomepromazin/die verwendet. Levomepromazin kann also in unserer Studie in bezug auf die Abnahme der psychopathologischen Veränderungen des Gesamt-Patienten-Kollektivs nur einen untergeordneten Beitrag geleistet haben.

Da Chloralhydrat und Diazepam außer ihrer sedierenden Wirkung keinen speziellen antipsychotischen Effekt haben, dürfte den beiden Präparaten kein Einfluß auf die Besserung der Symptomatik in unserer Studie zuzuschreiben sein.

Wie auch bei anderen Neuroleptika stieg unter Penfluridol der Prolaktin-Serumspiegel innerhalb der ersten Untersuchungswoche rasch an, um dann auf einem konstanten Niveau zu bleiben. Die Prolaktin-Serumwerte der weiblichen Patienten unterschieden sich nicht prinzipiell von denen der männlichen Patienten unserer Studie. Bei den Frauen waren lediglich die Ausgangs-Prolaktin-Serumwerte höher. Entsprechend lag auch das von der zweiten Untersuchungswoche ab erreichte Niveau bei den weiblichen Patienten höher als bei den männlichen. Das Ansteigen der Prolaktin-Serumspiegel stand zeitlich nicht in Relation zu den antipsychotischen Effekt von Penfluridol. Das gleiche gilt für den Penfluridol-Plasmaspiegel. Auch sie standen nicht in Beziehung zur Besserung der psychopathologischen Befunde und auch nicht zum Auftreten der extrapyramidal-motorischen Symptome der einzelnen Patienten.

Bei der statistischen Auswertung der psychiatrischen Beurteilungsskalen BPRS und AMP zeigte sich kein wesentlicher Unterschied zwischen den drei Patientengruppen.

Bei allen Patienten besserte sich die psychopathologische Symptomatik am ausgeprägtesten in den ersten zwei Wochen, um dann in der dritten und vierten Woche noch weiterhin, jedoch langsamer abzunehmen. Bei der statistischen Auswertung der Syndrome fällt auf, daß Penfluridol das halluzinatorisch-desintegrative Syndrom, das Hostilitätssyndrom und das Paranoide Syndrom am günstigsten beeinflusste.

Auch das somatisch-depressive Syndrom und das katatone Syndrom zeigten unter Penfluridol eine Besserung. Das Apathie-Syndrom konnte unter der Penfluridol-Therapie nicht gebessert werden.

Wie bereits ausgeführt, brachen acht Patienten innerhalb der ersten vier Wochen die Untersuchung ab - drei Patienten wegen Verschlechterung der Symptomatik, drei aus nicht näher erklärten persönlichen Gründen und zwei wegen schwerer Akathisie.

Bei einem Siebtel des Gesamtkollektivs war also ein eindeutiger therapeutischer Mißerfolg zu verzeichnen. Die übrigen sechs Siebtel des Gesamtkollektivs konnten sehr gut gebessert nach Hause entlassen, bzw. ambulant weiterbehandelt werden.

Die extrapyramidal-motorische Symptomatik unter Penfluridol war, dokumentiert durch die Webster- und Simpson-Skala, am ausgeprägtesten zwischen dem fünfzehnten und zweiundzwanzigsten Studientag. Insgesamt zeigten fünfundzwanzig Patienten zu irgendeinem Zeitpunkt im Verlauf der Studie extrapyramidal-motorische Symptome. Wie schon oben erwähnt, mußten zwei Patienten wegen einer schweren Akathisie die Studie verlassen. Bei insgesamt dreizehn Patienten traten Frühdyskinesien auf, wobei deren maximale Ausprägung zwischen dem dritten und fünften Tag lag. Nach den ersten zwei Studienwochen wurden keine dyskinetischen Symptome mehr beobachtet. Diese extrapyramidal-motorischen Symptome konnten in der Mehrzahl der Fälle mit Biperiden behandelt werden. Dies wurde auch durch die Studien von Chouinard und Annable (1976), Shopsin (1977) und Charalampous (1977) bestätigt. Letztere Studie zeigte, daß die extrapyramidal-motorische Symptomatik besonders im Dosierungsbereich von über 60 mg Penfluridol pro Woche auftrat. Auch in dieser Studie mußte ein Patient wegen starker Akathisie aus der Studie ausscheiden.

Die klinischen Kontrolluntersuchungen in unserer Studie ergaben keinen Hinweis für Nebenwirkungen von Penfluridol bezüglich Blutbild, Enzymstatus, Urinstatus, Körpertemperatur oder EKG. Lediglich zwei Patienten zeigten eine geringe Blutdruck- und Pulsabnahme.

Die spektralanalytische Auswertung der EEG's ergab ein statistisch signifikantes Ansteigen der relativen Leistung des Alpha-Rhythmus im Okzipitalbereich zwischen dem ersten und siebten Untersuchungstag. Die übrigen Veränderungen waren nicht signifikant. Es konnte insbesondere keine Korrelation zwischen den EEG-Veränderungen, dem Penfluridol-Plasmaspiegel und der Besserung der psychopathologischen Befunde hergestellt werden.

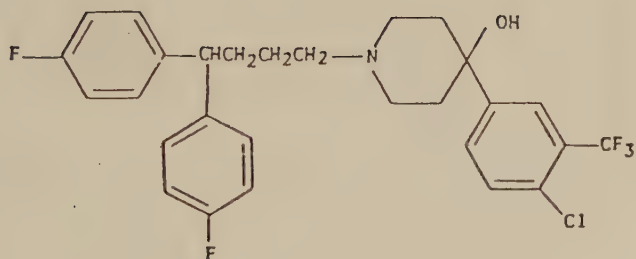
IV. Zusammenfassung

Unsere offene klinische Studie zeigte, daß Penfluridol als Neuroleptikum nicht nur in der Erhaltungstherapie chronisch Schizophrener sondern auch in der Behandlung akut-psychotischer Patienten eingesetzt werden kann. Die statistische Analyse der Daten, die mittels der standardisierten psychiatrischen Beurteilungsskalen BPRS und AMP erhoben wurden, zeigten, daß Penfluridol eine signifikante Besserung der Symptome, besonders des halluzinatorisch-desintegrativen Syndroms, des Hostilitätssyndroms und des paranoiden Syndroms bewirkt. Die Besserung der psychopathologischen Befunde erfolgte am ausgeprägtesten innerhalb der ersten Woche und setzt sich dann kontinuierlich bis zum achtundzwanzigsten Tag fort. Mit der Substanz kann also in relativ kurzer Zeit eine entscheidende Besserung der Beschwerden erzielt werden. Sie ist daher für die Behandlung akut-psychotischer Patienten geeignet. Sechs Siebtel unseres Gesamt-Patientengutes konnten gut gebessert aus der Studie entlassen werden. Bei einem Siebtel der Patienten war ein therapeutischer Mißerfolg zu verzeichnen. Extrapyrämidal-motorische Nebenwirkungen traten bei der Mehrzahl der Patienten auf, ließen sich jedoch mit Biperiden therapeutisch gut beeinflussen.

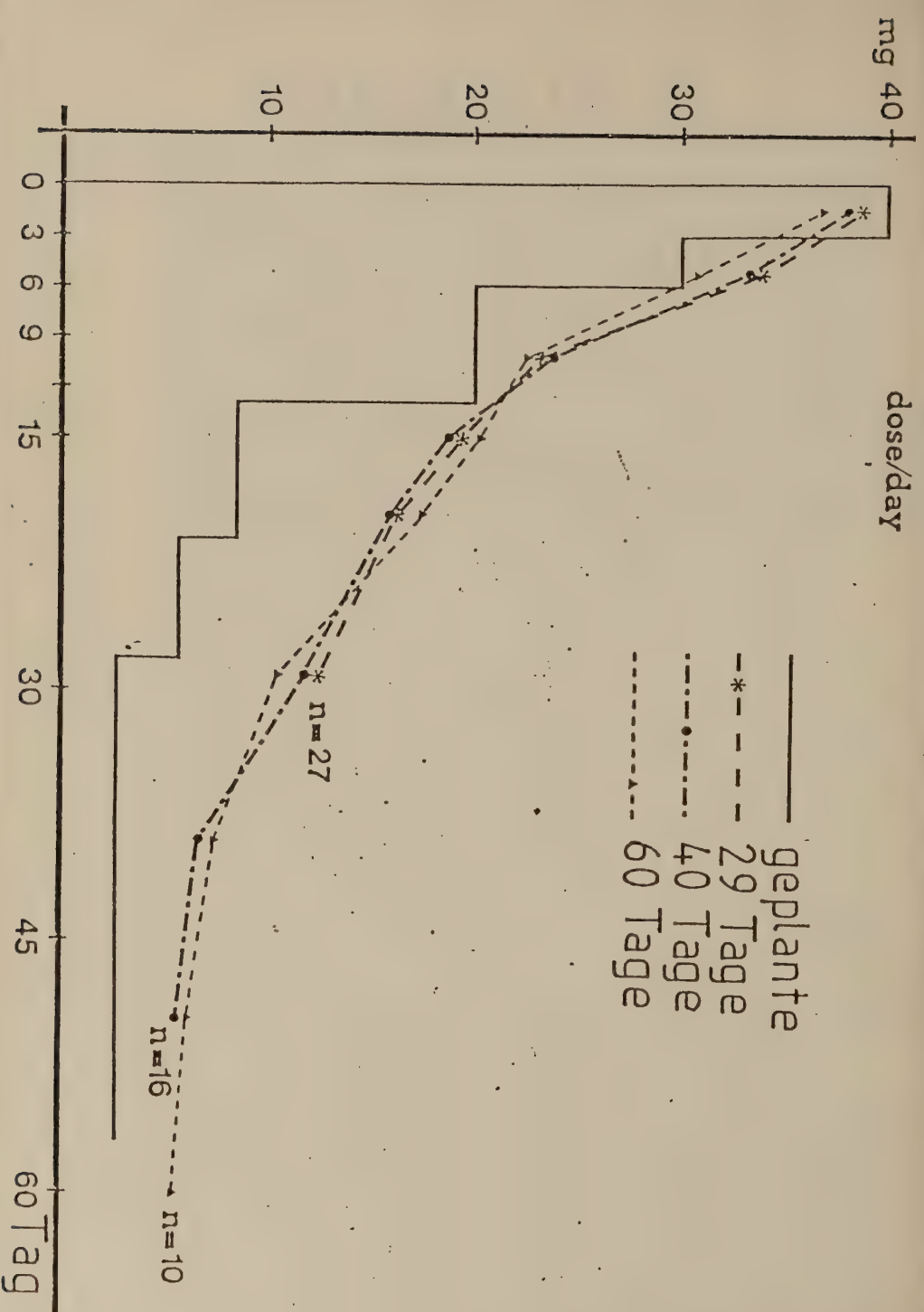
Zwei Patienten mußten wegen Akathisie aus der Studie genommen werden.

Die klinischen Routine- und Kontrolluntersuchungen ergaben keine Nebenwirkungen von Penfluridol in bezug auf Blutbild, Enzym, EKG, Blutdruck oder Urinveränderungen. Als nächster Schritt sollte in einer Doppelblindstudie geprüft werden, ob Penfluridol ohne neuroleptische Zusatzmedikation bei einer höheren Dosierung ein ähnliches oder besseres Therapieergebnis gewährleisten könnte.

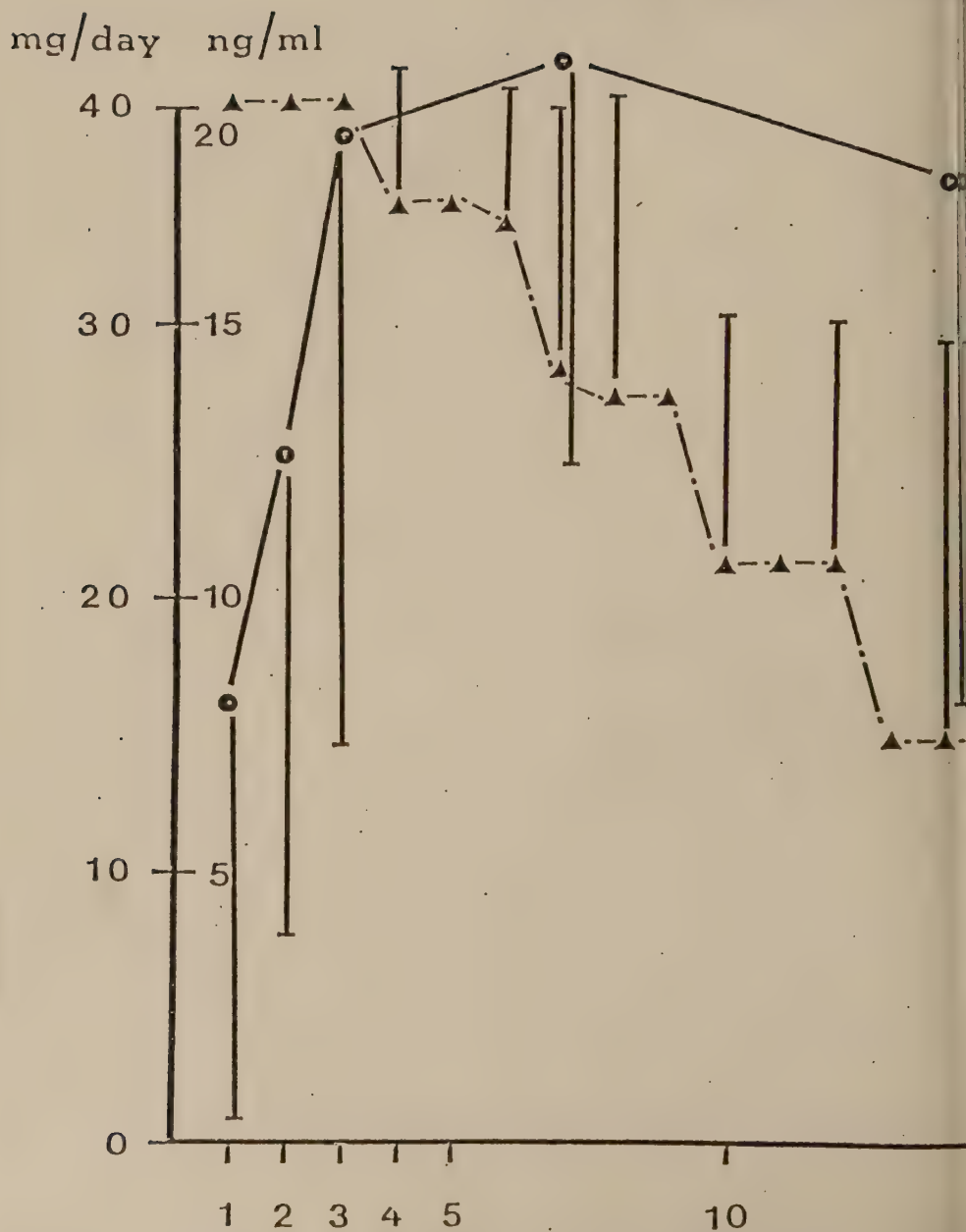
PENFLURIDOL



Dosis Pentfluridol

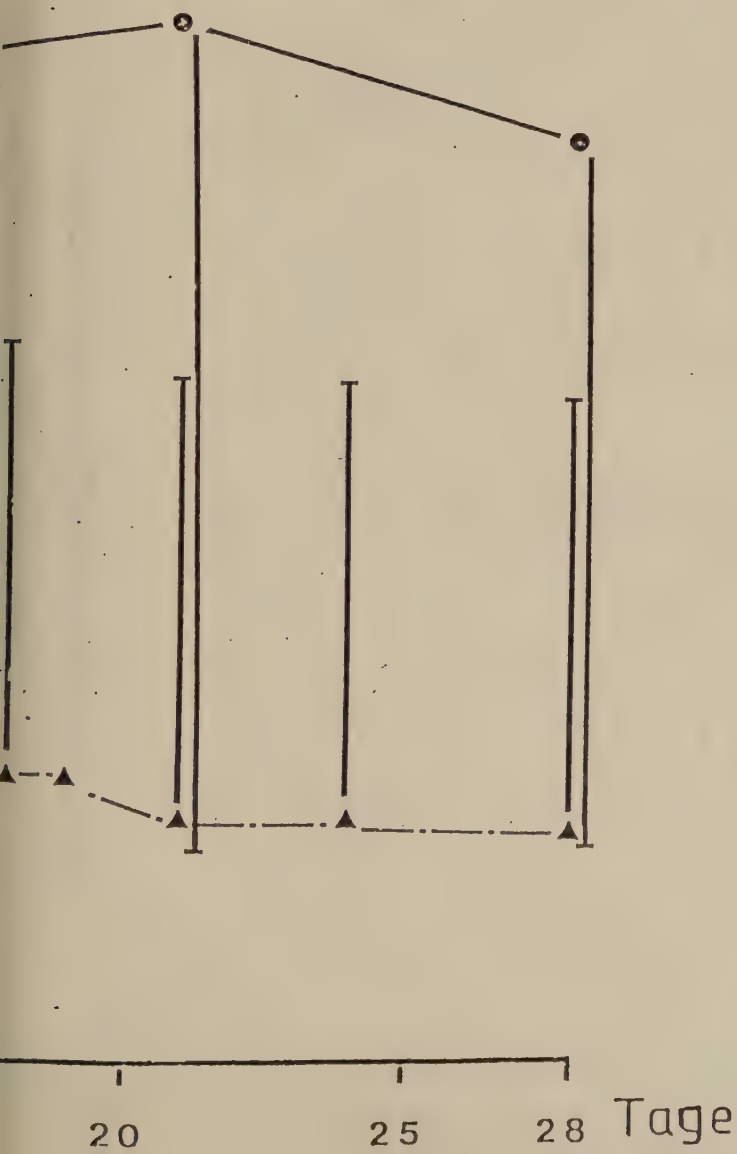


PENFLURIDO Dosis und Plasma



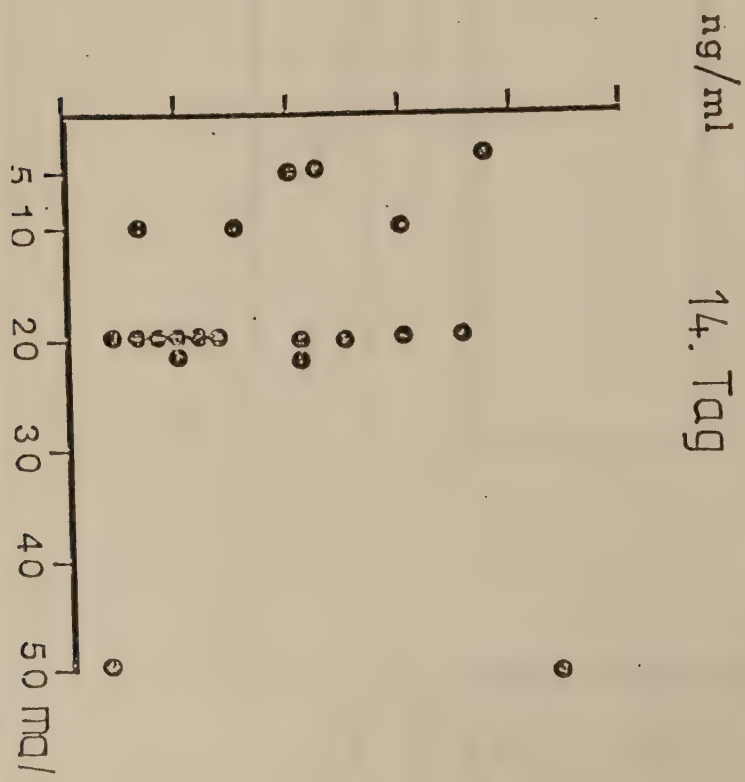
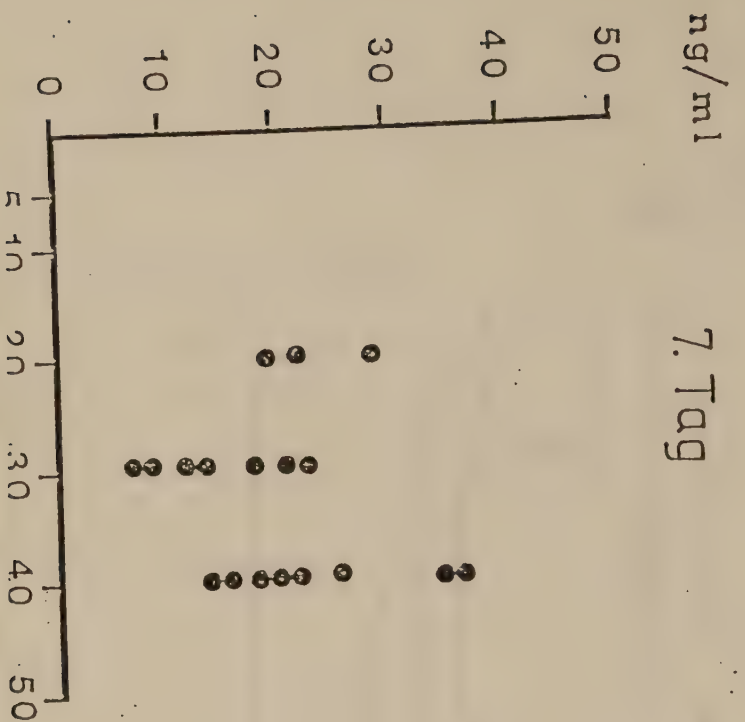
piegel

(n = 19)

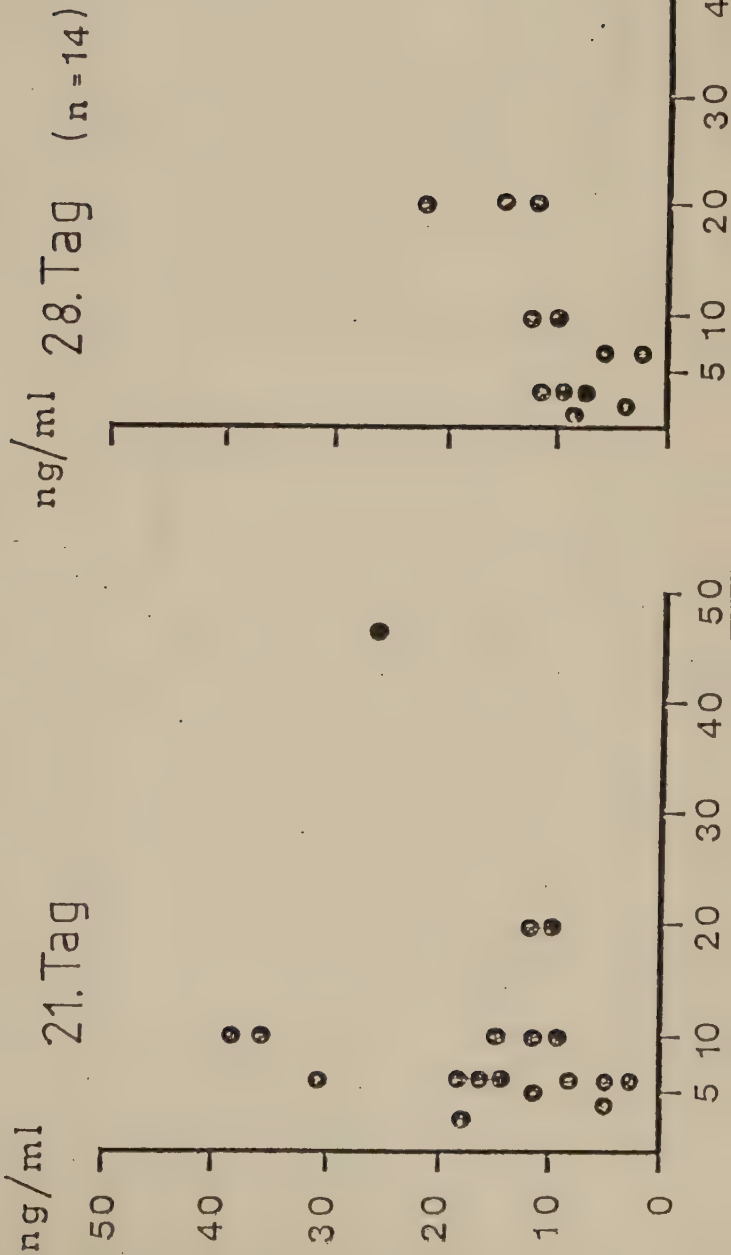
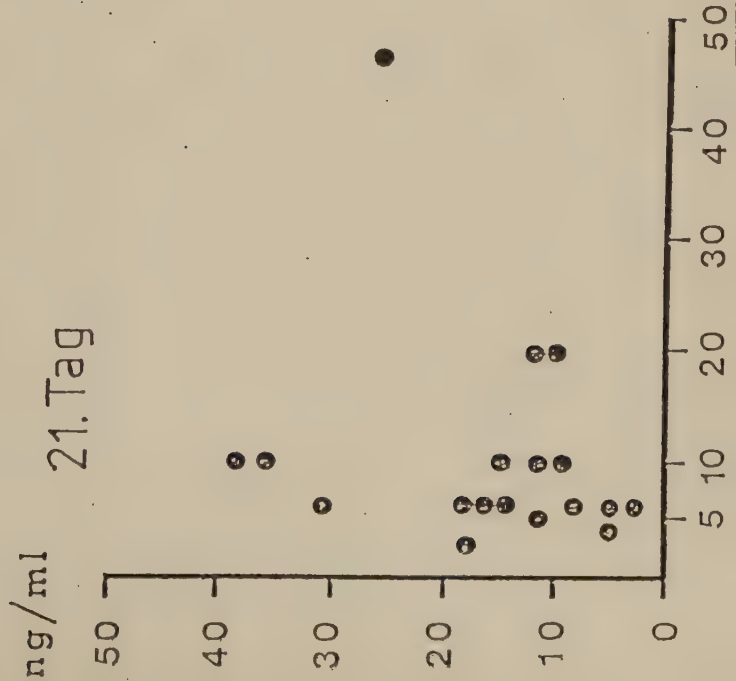


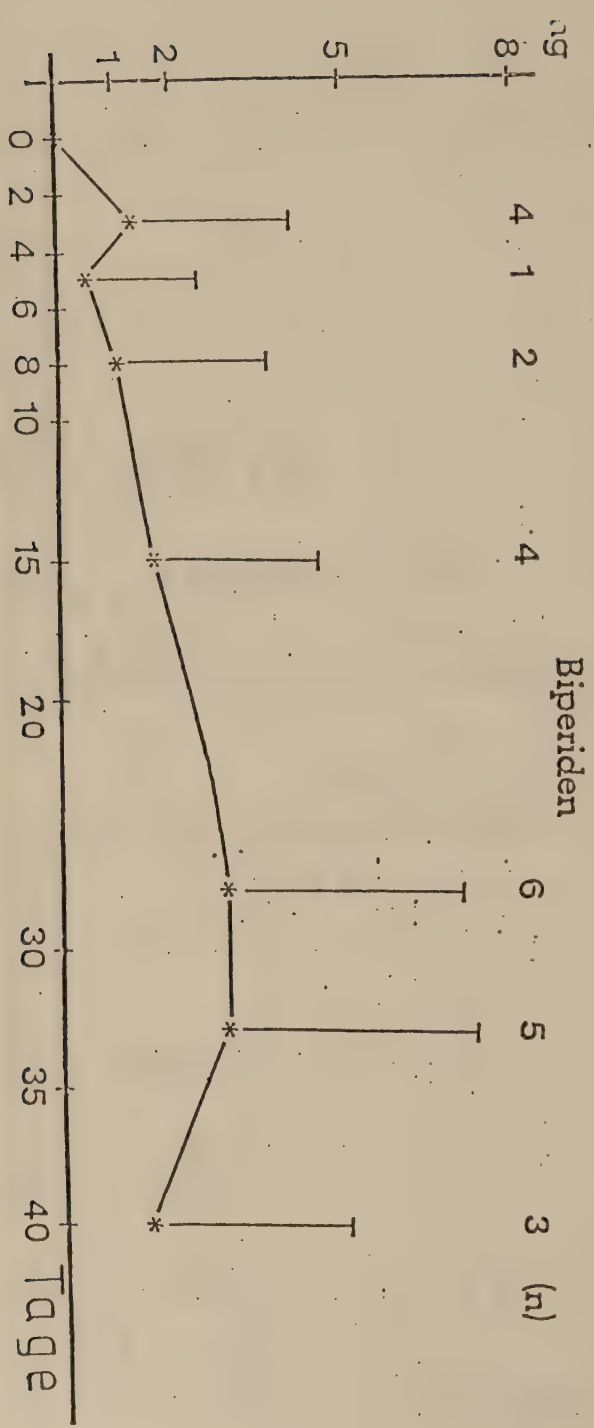
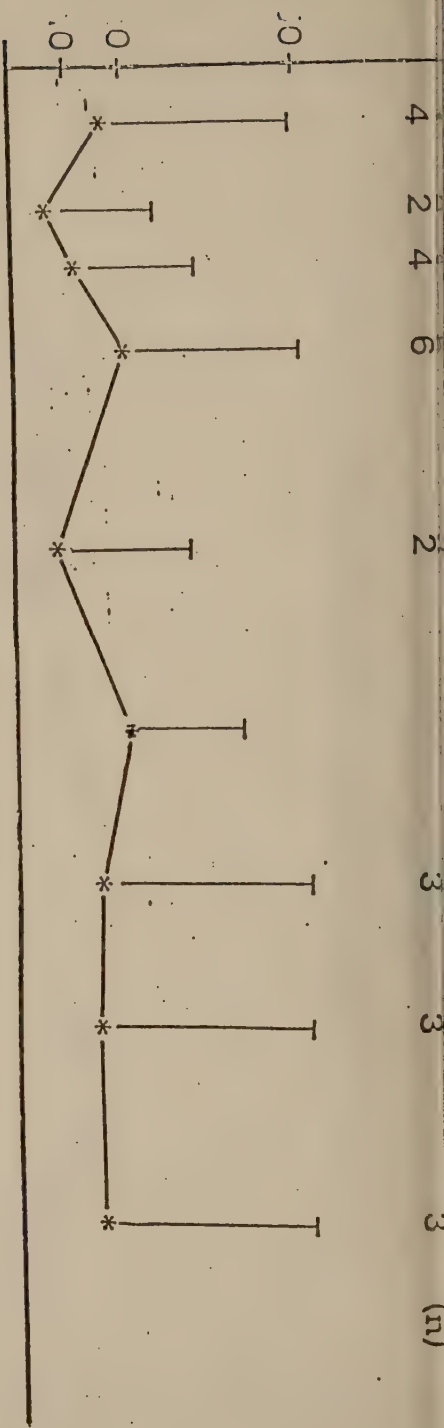
Pentfluridol

Dosis / Plasmaspiegel - Beziehung (n=19)



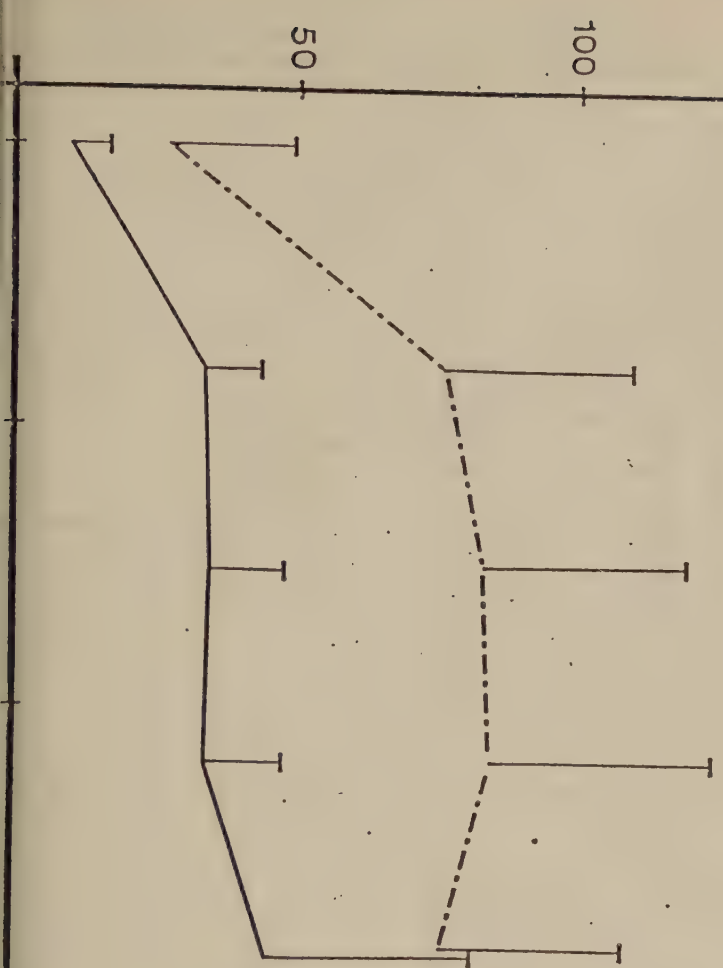
Penfluridol Dosis / Plasmaspiegel - Beziehung



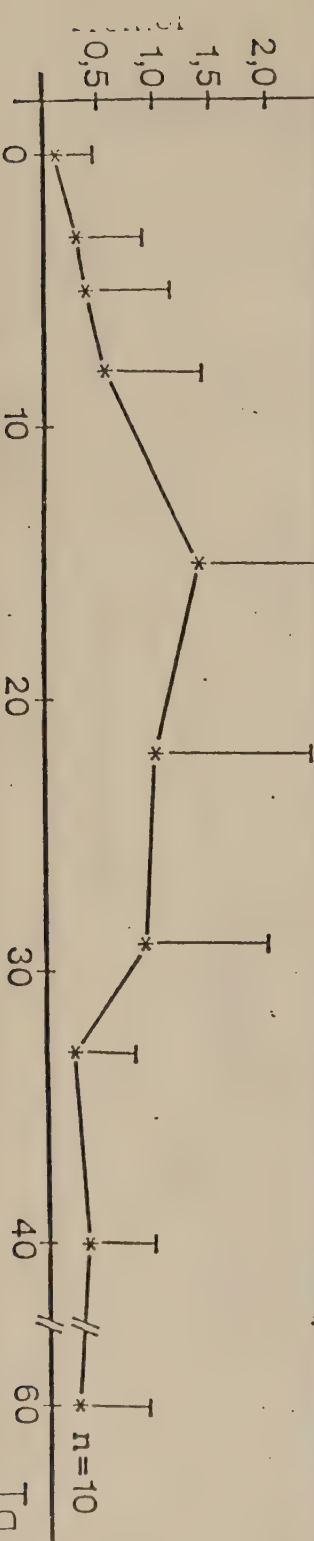
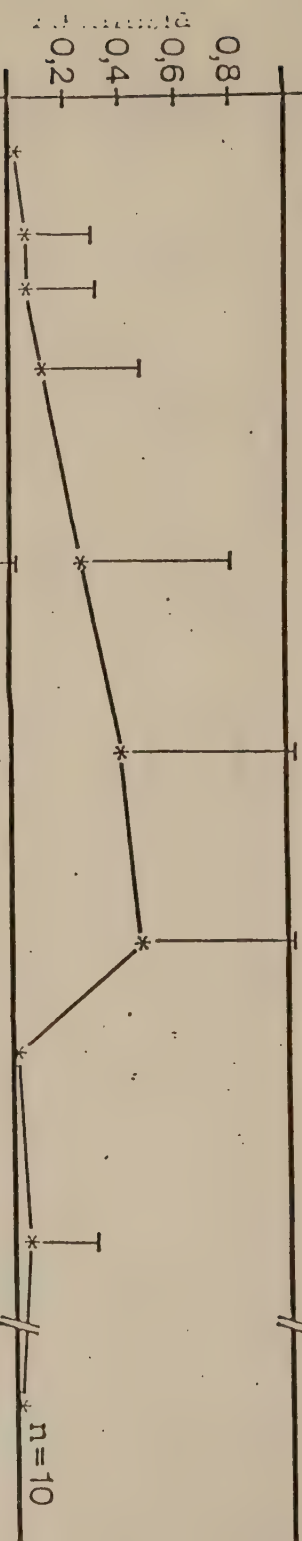
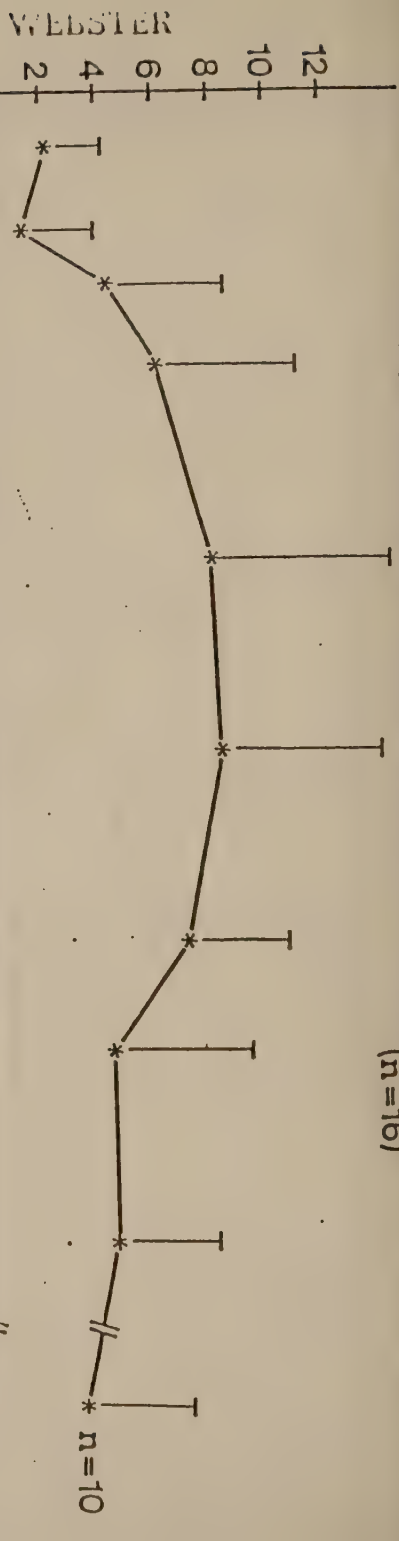


ng/ml Prolaktin - Plasmaspiegel

— Männer (n=10)
- - - - Frauen (n=9)



LA NAPPY ANNUAL - 1100015311e symphonic (n=16)



relative

Δ Tag 1 $\rightarrow$ 7

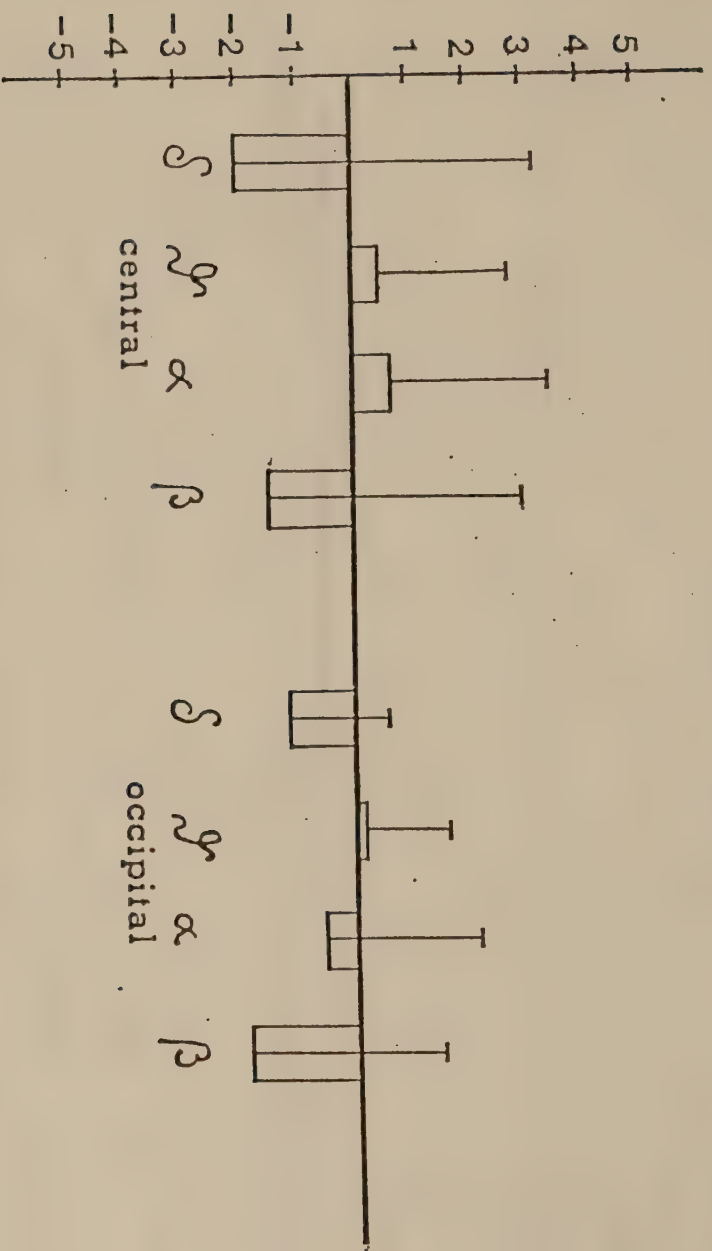
n = 17

eistung



absolute
Leistung

EEG - Veränderungen unter Penfluridol
 Δ Tag 1 $\rightarrow$ 7
 $n=17$



1. Angst, J., Battegay, R., Bente, D. et al.: Das Dokumentations-System der Arbeitsgemeinschaft für Methodik und Dokumentation in der Psychiatrie (AMP).
Drug Res.19 : 399-405, 1969.
2. Angst, J., Woggon, B.: Klinische Prüfung von fünf Depot-neuroleptika. Vergleich der Wirkungsprofile von Fluphenazine-Decanoate, Fluspirilen, Penfluridol, Perphenazinoenanthat und Pipothiazinpalmitat.
Drug Res.25 : 267-270, 1975.
3. Baro, F., Brugmans, J., Dom, R., Van Lommel, R.: Maintenance therapy of chronic psychotic patients with a weekly oral dose of R 16341. A controlled double-blind study
J.Clin.Pharmacology 10 : 330-341, 1970.
4. Bobon, J., Melon, J., Marmont, C., Dufrasne, M., Pinchard, A.: Neuroleptiques a longue duree d'action. Etude pilote du Penfluridol (R 16341). Acta psychiat. belg. 70 : 523-551, 1970.
5. Bruck, J., Guss, H.: Aspekte der neuroleptischen Depottherapie unter besonderer Berücksichtigung klinischer Erfahrungen mit dem peroralen Depotpräparat Penfluridol. (R 16341 -Janssen). Inter.Pharmacopsychiatric
9 : 152-165, 1974.
6. Charalampous, K.D., Thornby, J., Ford, B.K., Freemesser, G.F.: Penfluridol versus oral Fluphenazine in the maintenance treatment of chronic schizophrenics. Cur.Ther.Res.
21 (2): 215-223, 1977.
7. Chouinard, G., Annable, L., Cooper, S.: Antiparkinsonian drug administration and plasma levels of Penfluridol, a new long-acting neuroleptic.
Communications in Psychopharmacology 1: 325-331, 1977.
8. Chouinard, G., Annable, L.: Penfluridol in the treatment of newly admitted schizophrenic patients in a brief therapy unit. Amer.J.Psychiatry 133: 820-824, 1976/II.

9. Cooper, S.F., Albert, J.M., Dugal, R.: Gas-liquid chromatographic determination of Penfluridol in plasma. A new specific technique. *Int. Pharmapsychiatric.* 10 : 78-88, 1975.
10. Fischer, D.: Untersuchungsergebnisse mit dem oralen Langzeit-Neuroleptikum Penfluridol (R 16341) in Klinik und in der ambulanten Nachbehandlung Schizophrener. Thesis. Universität Düsseldorf, West-Deutschland 1971.
11. Fleischhauer, J.: Bericht über die klinische Prüfung von Penfluridol. Universitätsklinik Basel (unpublished).
12. Floru, L.: Aspects of long-term treatment with neuroleptics. Historical and literature review-Personal experience with Fluspirilene and Penfluridol. *J. Int. Med. Res.* 3 : 114-124, 1975.
13. Floru, L., Zurborn, R.: Stationäre Erfahrung mit einem oralen Langzeit-Neuroleptikum: Penfluridol. *Med. Welt* 24/15, 600-602, 1973.
14. Freeman, H.: Controlled trial of Penfluridol in acute psychosis. *Brit. Med. J.* 1:442, 1972.
15. Frigeric, A., Forglione, A., Martelli, R.: Analysis of some butyrophénones by coupling gas chromatographymass spectrometry, Italy 1972, (unpublished).
16. Gallant, D.M., Mielke D.H. et al: Penfluridol an efficacious long-acting oral antipsychotic compound. *American J. of Psychiatry* 131 (6), 699-702, 1974.
17. Gallant, D.M.: Potential value of Penfluridol and Pipothiazine Palmite, *Psychopharm. Bull* 11:11, 1975.
18. Gerlach, J., Kramp, P., Kristjansen, P. et al.: Peroral and parenteral administration of long-acting neuroleptics: a double-blind study of Penfluridol compared to Flupenthixol Decanoate in the treatment of Schizophrenia. *Acta Psychiatr. Scand.* 52 : 132-144, 1975.

19. Glatzel, J.: Bericht über die klinische Prüfung des Langzeitneuroleptikums Penfluridol.
Med. Welt 24/51 : 2044-2046, 1973.
20. Haase, H.J., Fischer, D., Floru, L. et al: Zum gegenwärtigen Stand der Behandlung mit Langzeitneuroleptika unter besonderer Berücksichtigung von Fluspirilene und Penfluridol. Nervenarzt 42 : 632-637, 1971.
21. Honigfeld, G., Klett, C.J.: The Nurse's Observation Scale for In-Patient Evaluation: A new scale for measuring improvement in chronic schizophrenia.
J. Clin. Psychol. 21 : 65-71, 1965.
22. Iqbal, M.J., Young, M.A., Charles, J. et al: A long term comparative trial of Penfluridol and Fluphenazine-Decanoate in schizophrenic outpatients.
J. Clin. Psychiatry 39 : 375-379, 1978.
23. James, M.N., Montaque, A.F.: Penfluridol: a double-blind trial in chronic schizophrenia.
New Zealand Medical J. 85 : 53-54, 1977.
24. Janssen, P.A.J., Niemegeers, C.J.E., Schellekens, K.H.L. et al.: The pharmacology of Penfluridol (16341), a new potent and orally long-acting neuroleptic drug.
Europ. J. of Pharmacology 11 : 139-154, 1970.
25. Jus, A., Pineau, R. et al: Penfluridol: a long-acting oral neuroleptic as therapeutic agent in chronic schizophrenia.
Cur Therapy, Res. 16 : 1041-1058, 1974.
26. Kurland, A. A., Ota, K.Y.: Penfluridol: Once-a-week oral maintenance neuroleptic in the management of chronic schizophrenics.
Psychopharm. Bull, 11 : 12, 1975.

27. Kurland, A.A., Ota, K.Y., and Slotnick, V.: Penfluridol a long-acting neuroleptic.
J.Clin. Pharmacology 15 : 611-621, 1975.
28. Lapierre, K.D.: A controlled study of Penfluridol in the treatment of chronic schizophrenia.
Am.J.Psychiatry 135 : 956-959, 1978/II.
29. Martens, H., Angst, J.: Zusammenfassender Bericht des offenen Versuches -Penfluridol- R 16341. unpublished.
30. Migdalof, B.H., Grindel, J.M., Heykants, J.J.P.:
Janssen, P.A.J.: Penfluridol: a neuroleptic drug designed for long duration of action, unpublished.
31. Mormont, Ch.: Neuroleptiques a longue durée d' action- III. Etude pilote du Penfluridol (R 16341): données psychométriques.
Acta Psychiat. Belg. 72 : 595-601, 1972.
32. Nistico, G., Ragozzino, D., Marano, V.: A comparative study of Penfluridol and Flupenthixol in the treatment of chronic schizophrenic.
J.Clin. Pharmacology 14 : 476-482, 1974.
33. Ota, K.Y., Kurland, A.A., and Slotnick, V.: Safety evaluation of Penfluridol, a new long- acting oral anti-psychotic agent.
J.Clin. Pharmacology 14 : 202-210, 1974.
34. Overall, J.E., Gorham, D.R.: The Brief Psychiatric Rating Scale. Psychol. Rep. 10 : 799-812, 1962.
35. Pietzcker, A.: Langzeitmedikation bei schizophrenen Kranken. der Nervenarzt 49 : 518-533, 1978.
36. Praag, Van H.M.: Schut, T., Dols, L., Schilfgaarden, Van R.: Controlled trial of Penfluridol an orally long-acting neuroleptic drug in acute psychosis.
Brit. Med. J. 4 : 710-713, 1971.

37. Quitkin, F., Rifkin, A. et al.: Long-acting oral vs injectable antipsychotic drugs in schizophrenics.
Arch. Gen. Psychiatry 35 : 889-892, 1978.
38. Rcelofs, G.A.: Penfluridol (R 16341) as a maintenance therapy in chronic psychotic patients: a double-blind clinical evaluation. Acta Psychiat. Scand. 50 : 219-224, 1974.
39. Shopsin, B., Klein, H., Gerbino, L., Selzer, G.: Penfluridol - an open phase III study in acute newly admitted hospitalized schizophrenic patients.
Psychopharmacology 55 : 157-164, 1977.
40. Simpson, G.M., Young, M.A.: A long term comparative trial of Penfluridol and Fluphenazine-decanoate in schizophrenic outpatients (unpublished).
41. Tanghe, A., Vereecken, J.L.: Fluspirilene, an injectable and Penfluridol, an oral long-acting neuroleptic. A comparative double-blind trial in residual schizophrenia. Acta Psychiat. Scand. 48 : 315-331, 1972.
42. Trimborn, W.: Klinisches Wirkungsprofil des Neuroleptikums Penfluridol. Thesis. Universität Mainz, West-Deutschland, 1971.
43. Vandecasteele, A.J.A., Vereecken, J.L.: A double-blind clinical evaluation of Penfluridol (16341) as a maintenance therapy in schizophrenia. Acta Psychiat. Scand. 50 : 346-353, 1974.
44. White, A.C., Sims, A.C.P.: The use of an oral long-acting antipsychotic agent, Penfluridol, in schizophrenia.
Cur. Med. Res. and Opin, 2 : 23-26, 1974.

45. Woggon, B., Angst, J.: Die Bedeutung der Depotneuroleptika für die Langzeitbehandlung schizophrener Patienten . Schweiz.Rundschau Med. (Praxis) 66: 421-427. (1977)
46. Woggon, B.: Penfluridol - Ergebnisse einer einjährigen Prüfung . Internat.Pharmacopsychiatry 13 : 1 - 15, 1978
47. Zwanikken, G.J.: Penfluridol (R 16341): a long-acting oral neuroleptic as maintenance therapy for schizophrenic and mentally retarded patients. A placebo controlled double-blind trial. Psychiat. Neurol.Neurochir. (Amsterdam) 76 : 83 - 92 , 1973.

L e b e n s l a u f

Am 25.11.1953 wurde ich, Thomas, Wolfram Noack, als Sohn des Neurologen Dr. Theobald Dietrich und der Ärztin Dr. Anneliese Noack in Leipzig geboren. Ich wuchs bei meiner Mutter auf und verließ 1959 die DDR. Von 1960 bis 1964 besuchte ich in Hessen die Volksschule in Roßdorf bei Darmstadt. Anschließend wechselte ich auf das humanistische Gymnasium und Internat "Schule Birklehof" in Hinterzarten, wo ich am 27.6.72 das Abitur absolvierte. Am 11.10.72 immatrikulierte ich mich an der Technischen Hochschule Darmstadt in der Fachrichtung Soziologie. Zum Wintersemester 73/74 wechselte ich zur Universität Heidelberg und im Sommersemester 74 zur Fachrichtung Geologie als Parkstudium. Ab Wintersemester 74/75 bis zum Wintersemester 75/76 besuchte ich mehrere vorklinische, medizinische Praktika an der LMU-München. Ab Juni 76 leistete ich beim Deutschen Paritätischen Wohlfahrtsverband in München ein "freiwilliges soziales Jahr". Im Sommersemester 77 immatrikulierte ich mich in der Fachrichtung Medizin an der LMU-München, wo ich am 6.5.82 das III. medizinische Staatsexamen bestand. Im September 79 heiratete ich die Medizinstudentin Angelika Rester. Dann arbeitete ich vom Juli 82 bis August 83 als Assistenzarzt im Kreiskrankenhaus Freilassing auf der Inneren Abteilung, und von September 83 bis März 84 auf der gynäkologischen und geburtshilflichen Station des Städtischen Krankenhauses Bad Reichenhall. Seit April 84 leiste ich als Stabsarzt bei der Bundeswehr meinen Grundwehrdienst ab.

